

Aus der Frauenklinik der Universität Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

**Behandlung und Ergebnisse bei
76 Fällen von Ovarial-Carcinomen an der
Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
unter besonderer Berücksichtigung
des Zytostatikums Endoxan.**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Cord von Restorff
aus Königsberg/Ostpr.**

Marburg/Lahn 1973

Aus der Frauenklinik der Universität Marburg (Lahn)

Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

**Behandlung und Ergebnisse bei
76 Fällen von Ovarial-Carcinomen an der
Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
unter besonderer Berücksichtigung
des Zytostatikums Endoxan.**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Cord von Restorff
aus Königsberg/Ostpr.**

Marburg/Lahn 1973

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 20. 2. 1973

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. E. Daume

Correferent: Prof. Dr. R. Buchholz

Inhaltsverzeichnis

Seite 1 - 5 . .	Einleitung und allgemeine Grundlagen über Diagnose und Therapie von Ovarial-Carcinomen
Seite 5 - 48 . .	Eigene Untersuchungen
Seite 5 - 12	Diagnostische Abklärung und Untersuchun- gen
Seite 13 - 23	Therapeutisches Vorgehen während des klinischen Aufenthaltes (Operation, Chemotherapie)
Seite 23 - 28	Zusatztherapie (Kortikosteroide, Hormone)
Seite 29 - 30	Therapie ohne Zytostatika
Seite 31 - 37	Untersuchung und Behandlung von Recidiv- fällen
Seite 37 - 48	Untersuchungen der Überlebenszeiten unter verschiedenen Gesichtspunkten
Seite 48 - 65 .	Diskussion
Seite 65 - 69 .	Literaturangaben
Seite 70 - 72 .	Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Tatsache, dass die bösartigen Tumoren der Ovarien auch heute noch die weitaus ungünstigere Prognose aller malignen Tumoren der weiblichen Genitalorgane besitzen, mahnt ständig zur kritischen Überprüfung der Möglichkeiten der Frühdiagnose und der anschliessenden Therapie. Durch das Fehlen von subjektiven Beschwerden im Frühstadium werden sich auch in der nächsten Zukunft nur sehr bedingt Wege finden lassen, eine Früherkennung des Ovarial-Carcinoms zu ermöglichen. Somit steht nach wie vor die Frage der Behandlung eines malignen Ovarial-Tumors im Mittelpunkt der Überlegungen. Nach statistischen Erhebungen in Frankreich (53) aus dem Jahre 1963 sollen jährlich 10 Frauen von 100 000 Einwohnern an einem Ovarial-Carcinom sterben. In einigen Kliniken wurde seit dieser Zeit ein Ansteigen der relativen Häufigkeit beobachtet. In den USA steht nach Brust-, Magen-, Darm- und Cervix-Carcinom das Ovarial-Carcinom bereits an vierter Stelle der Carcinom-Erkrankungen der Frau (Kaufmann, 1966).

Zur Beurteilung der Ausbreitung des Ovarial-Carcinoms wird die Stadieneinteilung der Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstetrique (FIGO) von 1964 zugrunde gelegt. (35)

- Stadium I. Das Tumorenwachstum ist auf die Ovarien begrenzt.
- Stadium Ia. Das Tumorwachstum ist auf ein Ovar begrenzt, es ist kein Ascites vorhanden.
- Stadium Ib. Das Tumorwachstum ist auf beide Ovarien begrenzt.
- Stadium Ic. Das Tumorwachstum ist auf ein oder beide Ovarien begrenzt. Es ist Ascites vorhanden, in der Ascitesflüssigkeit sind maligne Zellen nachweisbar.
- Stadium II. Das Tumorwachstum findet sich in einem oder in beiden Ovarien und hat sich auf das kleine Becken ausgedehnt. Es ist gleichgültig, ob Ascites vorhanden ist oder nicht.
- Stadium IIa. Das Tumorwachstum hat sich auf die Gebärmutter oder auf die Eileiter oder auf beide Organe ausgedehnt und hat eines dieser Organe oder mehrere metastatisch ergriffen.
- Stadium IIb. Das Tumorwachstum hat sich auf das übrige kleine Becken ausgedehnt.

Stadium III. Das Tumorwachstum findet sich in einem oder in beiden Ovarien und hat zu einer ausgedehnten intraperitonealen Metastasierung geführt. (Grosses Netz, Dünndarm, Mesenterium). Es ist gleichgültig, ob Ascites vorhanden ist oder nicht.

Stadium IV. Das Tumorwachstum findet sich in einem oder in beiden Ovarien und hat zu Fernmetastasen ausserhalb der Bauchhöhle geführt.

Das Ovarial-Carcinom weist nach Spechter (56) verschiedene Wachstumsformen auf:

1. Eine Verschleppung auf hämatogenem oder lymphogenem Wege mit vorwiegender Metastasenbildung in der Lunge und im Knochensystem. Diese Wachstumsform ist die seltenste und wird fast nur im Terminalstadium beobachtet.
2. Eine lokale Infiltration in die Nachbarorgane, vorwiegend in die Beckenwand, Harnblase, Rectum, Uterus und Vagina. Diese wird als kaudale Wachstumsform bezeichnet; es kommt hierbei erst in sehr fortgeschrittenem Stadium zu einem sogenannten cranialen Fortschreiten.
3. Durch die Peritonealflüssigkeit gelangen Tumorzellen in die Bauchhöhle, an die Leberoberfläche oder unter das Zwerchfell. Dieses wird als craniales Wachstum bezeichnet. Es tritt am häufigsten auf und ist besonders dann zu beobachten, wenn der Tumor mit seinem obersten Pol den Beckeneingang erreicht hat.

Zur Früherkennung des Ovarial-Carcinoms wird eine Douglaspunktion und anschliessende cytologische Untersuchung vorgeschlagen (23). Bei 576 beschwerdefreien Patientinnen wurde diese Untersuchungsform erprobt. Es wird hervorgehoben, dass es im Gegensatz zum Uterus-Carcinom keine echten Frühsymptome gibt (28,54,56).- Eine Verdachtsdiagnose kann auch durch die cytologische Untersuchung der durch Punktion gewonnenen Ascitesflüssigkeit erfolgen. Nach Kepp (31) beträgt hier die Treffsicherheit der Diagnose über 80%. Folgende weitere Möglichkeiten können zur Diagnostik des Ovarial-Carcinoms beitragen:

1. Hysterosalpingographie
2. Douglasskopie
3. Kontrasteinlauf
4. Arteriographie
5. Vaginalcytologie

Eine endgültige Aussage wird letztlich nur eine histologische Untersuchung nach einer Probeexcision bringen können. Die Ausbreitung des Tumors soll vom histologischen Typ des Carcinoms abhängig sein. Die histologische Einteilung des

Ovarial-Carcinom wurde wiederholt diskutiert. Die weiteste Verbreitung hat die Einteilung nach der Histogenese gefunden (50). Man unterscheidet danach Tumoren, die vom Keim-epithel, vom spezifischen Ovarialstroma, vom Bindegewebe und von versprengten Geweberesten abgeleitet werden. Die Einteilung dieser Tumoren erfolgte durch das Krebskomitee der Internationalen Foederation der Gynäkologen und Geburtshelfer 1965 (Kottmeier). Danach wird zwischen papillär-serösen, mucinösen, endometroiden, undifferenzierten Carcinomen und Granulosazelltumoren unterschieden.

Unter den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten des Ovarial-Carcinoms steht die frühest mögliche chirurgische immer an erster Stelle. Danach bieten sich mehrere Wege an, postoperativ oder bei inoperablen Fällen, konservativ zu behandeln:

1. durch Strahlentherapie
 - a) Hochvoltbestrahlung mit Telekobalt, Betatron
 - b) Radiogold
2. durch Chemotherapie
 - a) als kontinuierliche Langzeitbehandlung
 - b) als Stosstherapie
 - c) als lokale Perfusions- und intraarterielle Infusionsbehandlung
3. kombinierte Röntgen- und Chemotherapie
4. Hormontherapie

Die operative Therapie besteht in der abdominellen Total-exstirpation des Uterus mit beiden Adnexen. Kepp (31) schlägt dazu die gleichzeitige Resektion des Netzes vor, da dieses makroskopisch nicht erkennbare Metastasen enthalten könnte.- Die supravaginale Uterusexstirpation unter Zurücklassung des Cervixstumpfes als späteren Radium-Träger (36) brachte letztlich nicht den erhofften Erfolg wegen der Begrenzung der Strahlendosis durch die nahegelegene Harnblasen- und Rectumwand (32). Das Radiogold wurde 1949 durch J.H.Müller (46) in die Therapie der Ovarial-Carcinome eingeführt. Zur Zeit wird diese Therapie nur noch in Zürich (Müller), in Iowa-City (Kaetel) und in Giessen (Kepp) konsequent durchgeführt. (32). Der Grund ist nach Kepp in Schwierigkeiten des Strahlenschutzes und in der Furcht vor Komplikationen (Darmverwachsungen, Ileusentstehung) zu suchen. Oftmals wird nur eine Laparatomia explorativa mit Entnahme von Gewebe für die histologische Untersuchung möglich sein.

Die zu diesem Zeitpunkt bestehende Inoperabilität bei diesen Fällen von Ovarial-Carcinom kann durch eine Chemotherapie derart beeinflusst werden, dass eine Operation (second-look-Operation) durchführbar wird. Die damit zum Teil verbundenen guten Ergebnisse (5,55) lassen diese Vorgehen rechtfertigen.

Auf Grund der besseren Verträglichkeit, der grossen therapeutischen Breite und der damit verbundenen klinischen Steuerbarkeit hat das N-Lost-Derivat Cyclophosphamid (Endoxan) weite Verbreitung gefunden, das auch seit 1964 fast ausschliesslich unter den Zytostatika an der Marburger Frauenklinik Anwendung fand.

In den Jahren 1948-1950 wurde Cholinziträt, Colchizin und Fowlersche Lösung zur Behandlung des Ovarial-Carcinoms eingesetzt. Der Behandlungserfolg war jedoch sehr schlecht. Obwohl die Verabfolgung dieser Medikamente teilweise mit einer Röntgenbestrahlung kombiniert wurden, verstarben alle Patientinnen innerhalb eines Jahres (55). 1951-1955 wendete man Lost, Dichloren und N-Oxyd-Lost an. Ab 1956 begann die Injektionstherapie mit verschiedenen Medikamenten, und seit 1958 versuchte man die medikamentöse Dauerbehandlung mit Endoxan, Trenimon, Thio-Tepa. Der Vorteil von Endoxan gegenüber anderen alkylierenden Substanzen liegt darin, dass therapeutische Dosen keine wesentliche Thrombopenie, jedoch eine Leukopenie hervorrufen, die als Maßstab für eine genügende Tumorstörung angenommen wird (60). Weiterhin verfügt Endoxan über die grösste therapeutische Breite (10) im Vergleich zu anderen alkylierenden Substanzen. Die besten Erfolge werden bei Systemerkrankungen hormonal regulierter Organe und beim Bronchial-Carcinom erzielt. Im Gegensatz zum Tierversuch ist beim Menschen eine Dauerheilung durch Chemotherapeutika allein nicht möglich (Wilmanns,62).

Die Wirkung des Zytostatikums hängt von der Konzentration am Wirkungsort ab. Eine Hemmung des Tumorstwachstums ist nur zu erwarten, wenn hohe therapeutische Dosen möglich sind (11). Die Behandlung sollte nicht für längere Zeit unterbrochen werden, ausserdem sollte sie bis zum Terminalstadium der Krankheit fortgesetzt werden. Nach vorzeitigem Absetzen von Endoxan auftretende Recidive reagieren auf eine erneute Chemotherapie nicht mehr oder kaum noch (13).

Gibson und Becker (22) wiesen auf die Teratogenität bei der

Swiss-Webster-Maus hin, so dass Endoxan bei Graviden nicht verabreicht werden darf. (12).

Eigene Untersuchungen

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, über die Behandlung und ihre Ergebnisse beim primären Ovarial-Carcinom an der Universitäts-Frauenklinik Marburg vom 1.7.1964 bis zum 31.12.1968 zu berichten. Dabei soll speziell der Erfolg der Therapie mit Endoxan beurteilt werden. Es gilt vor allem zu untersuchen, inwieweit Endoxan beim Ovarial-Carcinom wirksam ist und welche Auswirkungen sich durch zusätzliche Therapie mit oder ohne Kortikosteroide bzw. Hormonpräparate zeigen.

In der Zeit vom 1.7.1964 bis zum 31.12.1968 waren 76 Frauen wegen eines primären histologisch gesicherten Ovarial-Carcinoms in stationärer Behandlung. In diesem Gesamtkollektiv von 76 Fällen sind nicht enthalten

1. Fälle, in denen histologisch ein sekundäres metastatisches Ovarial-Carcinom nicht auszuschliessen war und
2. Fälle von Ovarial-Carcinomen, die ausschliesslich einer Strahlentherapie zugeführt worden waren.

Das Gesamtkollektiv von 76 Fällen teilt sich in die einzelnen Stadien gemäss obiger Stadieneinteilung von 1964 wie folgt auf :

Stadium		anzahl	gesamt-zahl	i.v.H.
I	a	11	16	21
	b	3		
	c	2		
II	a	3	14	18,5
	b	11		
III		40	40	52,4
IV		6	6	8,1

Tab.1: Stadieneinteilung des Gesamtkollektivs von 76 Fällen.

Die Ovarial-Carcinome sind im Untersuchungszeitraum an der Marburger Universitäts-Frauenklinik nicht angestiegen, wie aus der Zusammenstellung in der Tabelle 2 hervorgeht.

Jahrgang	Ovarial-Carcinom S t a d i u m				Gesamtzahl
	I	II	III	IV	
1964	3	1	9	-	13
1965	3	3	2	3	11
1966	2	5	15	-	22
1967	7	3	8	3	21
1968	1	2	6	-	9

Tab.2: Auftreten und Stadieneinteilung von Ovarial-Carcinomen in den Jahren 1964-68

Dabei ist auffallend, dass der Anteil von Patientinnen des III.Stadiums jeweils hoch liegt. Über ähnliche Angaben berichten auch Rugna (52) u.a. (vergl.grafische Darstellung in der Abbildung 1). Etwa 2/3 aller Patientinnen befinden sich im III. und IV.Stadium.

Für die einzelnen Stadien sind Durchschnittsalter und Altersspanne in der Tabelle 3 sowie in der grafischen Darstellung in Abbildung 2 zusammengestellt.

Stadium	Anzahl a.rat.	Altersspanne in Jahren	Durchschnitts- alter i.Jahren
I	16	34 - 77	58,5
II	14	39 - 76	64,5
III	40	41 - 75	54,5
IV	6	53 - 74	60,0

Tab. 3: Altersspanne und Durchschnittsalter der Patientinnen in den einzelnen Stadien.

Das Durchschnittsalter liegt im 6. und 7.Lebensjahrzehnt. Es zeigt sich eine stete Zunahme der Zahl an Ovarial-Carcinom erkrankten Frauen mit zunehmendem Alter.

Setzt man das Auftreten des Ovarial-Carcinoms in Bezug zur Menopause, so stellt man fest, dass die Gefährdung mit zunehmender Zeit nach der Menopause erheblich ansteigt. Nur 10 Frauen (13,2%) gaben an, bis zu ihrer Klinikeinweisung noch regelmässige Periodenblutungen gehabt zu haben; bei einer Frau lag diese weniger als 9 Monate zurück. In 82,9% der Fälle liegt die Menopause wenigstens 2 Jahre, in fast 70% bereits 6 und mehr Jahre zurück; dies gilt für alle

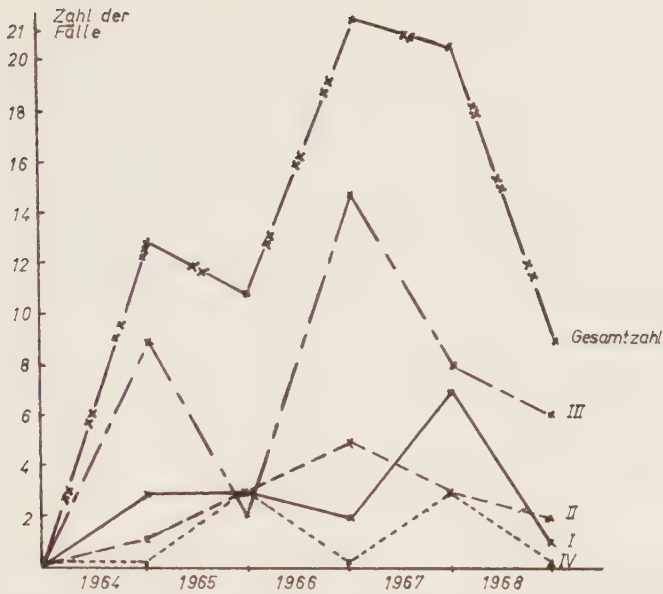


Abb.1 : Gesamtzahl der Fälle von Ovarial-Carcinomen sowie deren Häufigkeit innerhalb der einzelnen Stadien in der Zeit von 1964-1968.

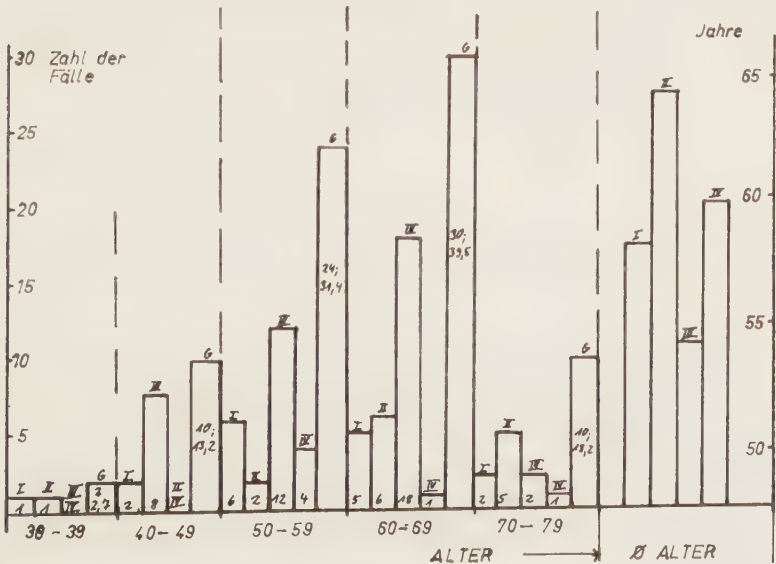


Abb.2 : Altersverteilung und Durchschnittsalter innerhalb der einzelnen Stadien. (erste Zahl:anzahl, zweite Zahl: 76=100%)

vier Stadien (Tabelle 4).

Menopause	S t a d i u m				Gesamt- Zahl
	I	II	III	IV	
vor > 1 Jahr	-	-	1	1	2
vor > 2 - 5 Jahren	1	-	8	1	10
vor > 6 u.m. Jahren	12	13	24	4	53

Tabelle 4: Zeit des Eintritts der Menopause in Bezug auf die einzelnen Stadien

Die Zahl der Kinder und die der Fehlgeburten bei der an Ovarial-Carcinom erkrankten 76 Frauen ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Zahl d.kinder	Zahl d.Frauen
keine	24
1	9
2	17
3	14
4	3
5 u.m.	9

Tab.5: Anzahl der Kinder bei 76 Frauen mit einem Ovarial-Carcinom

In fast 1/3 der Fälle gaben die Frauen an, keine Kinder geboren zu haben, in 52 von 76 Fällen sind ein oder mehr Kinder geboren worden. 57 Patientinnen gaben keine Fehlgeburt an, 19 Frauen hatten eine oder mehrere Fehlgeburten (Tabelle 6).

Zahl d.Fehlgeburten	Zahl d.Frauen
keine	57
1	16
2	2
3	1

Tab.6: Anzahl der Fehlgeburten der 76 Fälle mit Ovarial-Carcinom

Die Zahl der Geburten oder Fehlgeburten hat auf das Auftreten von Ovarial-Carcinom offenbar keinen Einfluss.

Von besonderem Interesse erschien die Frage, ob sich aus der Anamnese irgendwelche Anhaltspunkte ergaben, dass bei den an Ovarial-Carcinom erkrankten Patientinnen gehäuft bestimmte Erkrankungen oder Krankheitssymptome auftraten. In der Tab.7 sind die von den Patientinnen angegebenen Erkrankungen zusammengestellt.

Daraus ergibt sich, dass - unter der Berücksichtigung der kleinen Zahl - keine Erkrankungen gehäuft in der Anamnese erwähnt worden sind.

frühere Erkrankungen	S t a d i u m			
	I	II	III	IV
keine Erkrankungen	3	4	4	2
rheumatische Beschwerden	1	-	3	-
Thrombophlebitiden	1	1	5	-
Schilddrüsenerkrankungen	-	1	5	-
Herzbeschwerden	3	1	2	1
Nierenbeschwerden	-	-	3	1
Pneumonien	1	-	2	1
Lungentuberkulose	1	1	-	-
Pancreatitis	1	-	1	-
Diabetes mellitus	1	1	3	1
Leber-u.Gallenblasenerkrank.	5	2	9	1
gynäkologische Erkrankungen	4	3	14	1
Röntgen-Sterilisation	-	1	2	-
andere Operationen	2	-	1	-
andere Erkrankungen	1	2	4	-

Tab.7: In der Anamnese aufgeführte frühere Erkrankungen bei Fällen von Ovarial-Carcinom.

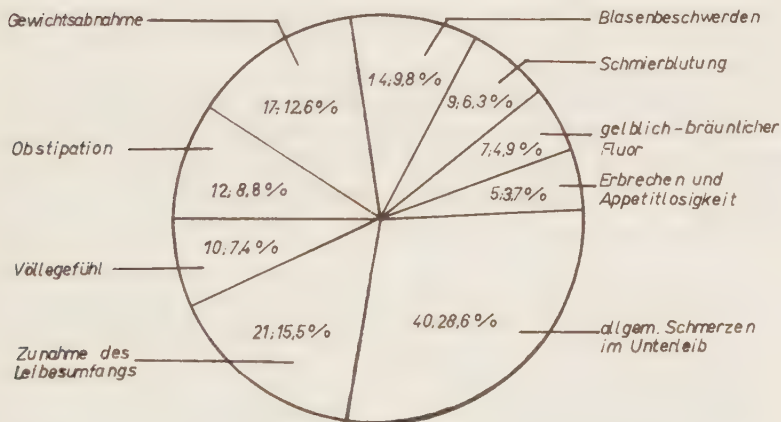


Abb.3: Häufiger genannte Symptome aller 4 Stadien, absolut und relativ ausgewiesen, bei 135 Nennungen von 76 Patientinnen mit Ovarial-Carcinom.
(erste Zahl: absolute Nennung; zweite Zahl i.v.H. 135=100).

Die Symptome, welche die Frauen zur ärztlichen Untersuchung führten, sind in ihrer Verteilung aus Abbildung 3 ersichtlich. Hierbei handelt es sich um die häufigeren Beobachtungen. Manche Patientinnen machten zwei oder mehrere Angaben. Am häufigsten wurden allgemeine Schmerzen im Unterleib (40%), sowie

eine Zunahme des Leibesumfanges (21%) genannt.

Nur bei zwei Patientinnen waren bis zur erfolgten Klinik-einweisung keinerlei Beschwerden aufgetreten. Sie waren durch Kontrolluntersuchungen mit dem Verdacht eines vorliegenden malignen Tumors erfasst worden. Weniger gehäuft wurden Durchfall, Abgeschlagenheit, Kreuzschmerzen, selber getastete Resistenzen angegeben. Diese Beschwerden, die zum Aufsuchen eines Arztes führten, bestanden unterschiedlich lange. Wie aus der Tabelle 8 hervorgeht, gingen nur vier Frauen sofort bei Bemerkten eines der angegebenen Symptome zu einem Arzt, 26 Frauen warteten bis zu vier Wochen und 19 Frauen liessen sogar einen Zeitraum von sechs Monaten und mehr verstreichen.

Zeitangabe	S t a d i u m			
	I	II	III	IV
sofortige klinikaufsuchung	-	2	2	-
bis zu 4 wochen	7	4	13	2
bis zu 8 wochen	3	3	7	1
bis zu 3 Monaten	2	3	5	1
bis zu 6 Monaten u.m.	3	2	12	2

Tab.8: Zeitangabe über das Auftreten der ersten Symptome bis zur Klinikaufnahme in den einzelnen Stadien.

Bei der klinischen Durchuntersuchung ergaben sich in den meisten Fällen weitere Beschwerden oder Erkrankungen, die den Patientinnen jedoch nicht bewusst geworden waren (Tabelle 9).

Beschwerden / Symptome	S t a d i u m			
	I	II	III	IV
keine weiteren Beschwerden	8	3	7	-
Herzinsuffizienz m.Ödemen	4	-	6	-
Thrombophlebitis	-	1	3	-
Urocystitis, Hämaturie	2	4	9	1
Darmbeschwerden	-	-	4	-
Ascites	2	6	14	5
Pleuraerguss	-	-	6	5

Tab.9: Beschwerden oder Erkrankungen bei der klinischen Untersuchung

Neben den Blasenbeschwerden (16 Fälle) und Darmbeschwerden (4 Fälle) beim fortgeschrittenen Ovarial-Carcinom boten fast 35% der Fälle einen mehr oder weniger ausgeprägten Ascites, und 11 Patientinnen - davon 5 der 6 Frauen des IV.Stadiums - wiesen einen Pleuraerguss auf; darüber hinaus hatten jeweils

2 Frauen einen Diabetes mellitus oder einen Herpes zoster, eine Frau eine Narbenhernie.

Bei 24 von den 27 Frauen mit Ascites wurde dieser abpunktiert, in 18 Fällen einmal, in 3 Fällen zweimal und in weiteren 3 Fällen mehrmals. Ein Pleuraerguss wurde in 8 Fällen zur Entlastung abpunktiert, in 5 Fällen einmal, in 2 Fällen zweimal, in einem Fall wurde die Punktion mehrmals wiederholt (Tabelle 10).

Anzahl	Ascitespunktion					Pleurapunktion				
	Stadium					Stadium				
	I	II	III	IV	Σ	I	II	III	IV	Σ
1 x	1	5	11	1	18	-	-	4	1	5
2 x	-	1	1	1	3	-	-	-	2	2
3 u. m.	-	-	1	2	3	-	-	-	1	1

Tab.10: Zahl der durchgeführten Ascites- und Pleurapunktionen.

Wie aus der Tabelle 11 hervorgeht, wurden nur in 60,5% der Fälle, die Patientinnen unter der Verdachtsdiagnose Ovarial-Carcinom aufgenommen. Je einmal wurde der Verdacht eines Corpus-Carcinoms (I.Stadium) und eines Darmtumors (III.Stadium) geäußert. Bei den übrigen Patientinnen erfolgte die stationäre Aufnahme unter den Verdachtsdiagnosen cystischer Ovarialtumor oder Adnextumor. In einigen Fällen konnte vorher die Verdachtsdiagnose Ovarialtumor oder Uterus myomatosus nicht sicher gestellt werden.

Verdachtsdiagnose	Stadium				Gesamtzahl
	I	II	III	IV	
Ovarial-Carcinom	4	11	26	6	47
cyst.Ovarialtumor u. Adnextumor	9	3	10	-	22
OD Ovarialtumor/Uterus myomatosus	2	-	3	-	5

Tab.11: Verdachtsdiagnose bei Klinikaufnahme

Eine Übersicht über die Ausbreitung der Tumoren im kleinen Becken bzw. das Übergreifen auf die verschiedenen Organe ist in der Tabelle 12 gegeben.

Diagnose	Ovarial-Carcinom				cyst.Ov.-Tu. Adnextumor				Ov.-Tumor Uterus myom.			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
tatsächlicher Befall	3	-	-	-	7	-	-	-	2	-	-	-
a.ein Ovar beschränkt	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
a.bd.Ovarien beschränkt	-	6	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kleines Becken	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Scheide, Tube	-	-	11	-	-	-	5	-	-	-	1	-
o.Netz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Peritoneum	-	-	10	-	-	-	4	-	-	-	-	-
o.Netz, Darm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Peritoneum	-	-	2	1	-	-	1	-	-	-	1	-
o.Netz, Leber	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Peritoneum	-	-	2	5	-	-	-	-	-	-	-	-
o.Netz, Pleura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Harnblase	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Harnblase, u.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Netz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar, kl.B., Harnblase, u.	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Darm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab.12: Verdachtsdiagnose und festgestellte Ausbreitung bei 74 Fällen von primärem Ovarial-Carcinom

Von allen 76 Patientinnen liegen histologische Untersuchungen vor. Diese wurden vom Pathologischen Institut der Universität Marburg durchgeführt. Sie wurden entsprechend ihrem histologischen Aufbau klassifiziert und gleichzeitig nach ihrer Ausbreitung differenziert (Tab.13).

Histologischer Typ	S t a d i u m				
	I	II	III	IV	Gesamt
undifferenziertes Carcinom	-	3	4	1	8
solides Carcinom	1	6	6	1	14
Adeno-Carcinom	2	1	10	1	14
papilläres Carcinom	4	1	6	2	13
pap.Adeno-Carcinom	6	3	14	1	24
malig.Granulosazelltumor	3	-	-	-	3

Tab.13: Klassifizierung und Verteilung des histologischen Typs des Ovarial-Carcinoms

Dabei zeigte es sich, dass in der Mehrzahl (31,6%) ein papilläres Adeno-Carcinom gefunden wurde. Bei 13 Patientinnen (17,1%) handelte es sich um ein papilläres Carcinom und bei 14 Patientinnen (18,4%) um ein Adeno-Carcinom. In 18,4% (14 Fälle) fand sich ein solides Carcinom, in 10,5% (8 Fälle) ein undifferenziertes Carcinom und in 4,0% (3 Fälle) ein Granulosazelltumor.

Im Mittelpunkt der Therapie stand die Kombination von Operation und Chemotherapie. Grundsätzlich wurde als erstes eine operative Behandlung versucht. Bei inoperablen Fällen wurden Zytostatika allein verabreicht. Nur in 3 Fällen wurde zusätzlich Radiogold appliziert.

1. Die Operation besteht in der abdominellen Totalexstirpation des Uterus mit beiden Adnexen. Sie konnte in 42 Fällen durchgeführt werden. Davon waren 13 Fälle im I.Stadium, 5 Fälle im II.Stadium, 23 Fälle im III. und 1 Fall im IV.Stadium. Die vaginale Uterusexstirpation jeweils unter Mitnahme beider Adnexen wurde in 4 Fällen vorgenommen. 46 der 76 Patientinnen konnten somit primär operativ behandelt werden. In den übrigen 30 Fällen war nur eine Laparatomia explorativa (hier als nicht operiert gegenübergestellt) möglich (Tabelle 14).

Stadium	operiert	nicht operiert
I	16	-
II	5	9
III	24	16
IV	1	5
Gesamtzahl	46	30

Tab.14: Operative Behandlung in den einzelnen Stadien.

2. Eine kombinierte operative und zytostatische Behandlung mit Endoxan erfolgte in 40 Fällen (59,6%) im

- I. Stadium in 13 Fällen
- II. Stadium in 5 Fällen
- III. Stadium in 22 Fällen
- IV. Stadium in - Fällen

Endoxan erhielten ausserdem 27 Patientinnen, bei denen das Ovarial-Carcinom nicht mehr operabel war. (Eine Frau mit einem Ovarial-Carcinom Stadium IV wurde zwar operiert und erhielt Endoxan, wurde aber noch zusätzlich mit Radiogold behandelt.) Die restlichen 8 der insgesamt 76 Frauen erhielten während der stationären Behandlung kein Endoxan, wurden jedoch später teilweise mit Endoxan ambulant (bis zu 2 Jahren nach Klinikentlassung) behandelt.

Das Durchschnittsalter aller mit Endoxan behandelten, der operierten und der nicht mehr operablen Frauen betrug im

Stadium	Gesamt- zahl	Alter i.Ø	operiert		nicht operiert	
			Anzahl	Ø-Alter	Anzahl	Ø-Alter
I	13	59	13	59	-	-
II	13	63	5	59	8	66
III	37	56	22	55	15	61
IV	4	20	-	-	4	58

Das Durchschnittsalter der kombiniert-zytostatisch und der nur mit Endoxan behandelten Frauen differierte nur geringfügig.

Mit der Endoxan-Behandlung wurde in 36 von 40 Fällen post-operativ, in 4 Fällen bereits vor der Operation (second look) begonnen, in 27 inoperablen Fällen 24-mal nach und 3-mal vor der Laparatomia explorativa. Die Intervalle zwischen der Operation (Totalexstirpation oder zwischen der Laparatomia explorativa und einsetzender Endoxan-Behandlung differierte zum Teil recht erheblich (Tabelle 15).

Zeit i. Wo- chen	Stadium I				Stadium II				Stadium III				Std. IV	
	op.		nicht op.		op.		nicht op.		op.		nicht op.		nicht op.	
	v.U.	n.U.	v.U.	n.U.	v.U.	n.U.	v.U.	n.U.	v.U.	n.U.	v.U.	n.U.	v.U.	n.U.
bis 1	-	-	-	-	1	1	-	6	-	3	-	4	-	2
2	-	6	-	-	-	2	-	2	-	6	-	7	-	2
3	1	6	-	-	1	-	-	-	-	8	-	1	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
.														
.														
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	13		--		5		8		22		15		4	
Ge- samt	13				13				37				4	

Tab.15: Intervall zwischen Operation (op.) oder Laparatomia explorativa (n.op.) und Einsetzen der Endoxan-Behandlung

In 18 Fällen nach der Total-Operation begann die Endoxan-Therapie innerhalb von zwei Wochen, desgleichen bei 19 inoperablen Fällen nach der Laparatomia explorativa.

Die Behandlung mit Endoxan ist keine indifferente Behandlung. Neben den subjektiv oft sehr unangenehmen Begleiterscheinungen wie Haarausfall, Hautekzem, Erbrechen, die als Folgen der zytostatischen Behandlung bekannt sind, kam es bei unseren Patientinnen aber auch noch zu anderen Komplikationen, die als Folgeerscheinung der vorliegenden Erkrankung zu deuten sind wie Ascites, Pleuraerguss und Anämie. Diese Komplikationen waren jedoch in keinem Fall lebensbedrohend. In einzelnen Fällen kam es aber auch zu schwerwiegenden Zwischenfällen wie Lungeninfarkt und Lungenödem, die zum Tode führten. Bei 25 Patientinnen - entsprechend fast 33% des Gesamtkollektivs - traten keine Komplikationen auf, und zwar bei 32,5% der operierten und bei 22,2% der nicht operierten Patientinnen. Nur in einem Fall kam es zu einer gestörten Wundheilung in der Gruppe der operierten Frauen. Die übrigen Angaben decken sich in etwa in beiden Gruppen. Das vermehrte Auftreten einer bestimmten Komplikation konnte nicht festgestellt werden. Die Behandlung mit Endoxan wurde bei 68 Frauen primär postoperativ (Totalexstirpation oder Laparatomia explorativa) durchgeführt; bei einer (IV. Stadium) von den 68 Frauen wurde ausserdem Radiogold verabfolgt. Beurteilt wurden insgesamt 67 Fälle. Die übrigen 8 Frauen erhielten während ihrer stationären Behandlung kein Endoxan. (Tabelle 16).

Den Patientinnen wurden täglich 200 mg Endoxan intravenös bis zu einer angestrebten Gesamtdosis von 18 g appliziert. Bei einer Leukozytenzahl von weniger als $2000/\text{mm}^3$ wurde die Gabe von Endoxan unterbrochen. Bei einem Wiederanstieg der Leukozyten auf Werte zwischen 3000 bis $4000/\text{mm}^3$ wurde die Behandlung mit Endoxan wieder fortgesetzt. Die Leukozytenkontrollen wurden vorgenommen, um Werte von $2000/\text{mm}^3$ durch die Therapie möglichst nicht zu unterschreiten; sie dienten jedoch nicht als Wirkungsindikator, denn bei Ausbleiben oder nur geringer Leukozytendepression wurde die tägliche Dosis Endoxan nicht erhöht. Nach Abschluss der intravenösen Behandlung wurde die Endoxan-Therapie oral mit einer Tagesgesamtdosis von 150 bis 200 mg Endoxan fortgeführt.

Komplikationen	S t a d i u m							
	I		II		III		IV	
	op.	n. op.	op.	n. op.	op.	n. op.	op.	n. op.
Appetitlosigkeit u. Erbrechen	2	-	-	-	1	-	-	-
Haarausfall	3	-	1	2	4	3	-	1
Urocystitis	2	-	-	3	6	4	-	3
Darmbeschwerden	-	-	1	-	2	-	-	-
Herzbeschwerden	1	-	-	1	1	1	-	-
Fieber	1	-	-	-	2	3	-	2
Thrombophlebitis	-	-	-	-	4	3	-	-
Peritonitis od. Pleuritis	-	-	-	1	2	1	-	1
Pleuraerguss	-	-	-	3	-	2	-	-
Lungenödem	-	-	-	-	-	1	-	-
Lungeninfarkt	1	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis	1	-	1	-	1	-	-	-
Ascites	-	-	1	1	-	1	-	-
Implantationsmetastase	-	-	-	-	-	1	-	-
gestörte Wundheilung	-	-	-	-	1	-	-	-
keine	6	-	1	3	6	3	-	-
Gesamtzahl d. Fälle	13	-	5	5	22	15	-	4

Tab.16: Komplikationen bei operierten oder inoperablen Fällen von Ovarial-Carcinom während der stationären Behandlung

Die Verträglichkeit von Endoxan war in 58 Fällen als gut zu bezeichnen (Tabelle 17). Nur in zwei Fällen führte die Gabe von Endoxan zu nicht stillbarem Erbrechen, das in einem Fall das endgültige Absetzen von Endoxan erforderlich machte. Andere Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Appetitlosigkeit konnten therapeutisch gut beeinflusst werden. Subjektiv am unangenehmsten wurde der Haarausfall empfunden. Das Haar wuchs nach einigen Wochen wieder, ohne dass Endoxan deswegen abgesetzt werden musste.

Verträglichkeit	S t a d i u m				Gesamtzahl
	I	II	III	IV	
gut	10	12	32	4	58
befriedigend	2	1	4	-	7
schlecht/abgebrochen	1	-	-	-	2

Tab.17: Verträglichkeit von Endoxan

Die Befunde bei Entlassung der 67 mit Endoxan behandelten Frauen gehen aus Tabelle 18 hervor.

Entlassungsbefund	s t a d i u m:				Gesamt- zahl	i.v.m.
	I	II	III	IV		
k.path.Tastbefund	13	1	9	-	23	34,3
path.Tastbefund	-	6	12	-	18	26,9
fortschr.Carcinom	-	1	9	3	13	19,4
Tod	-	2	7	1	10	14,9
Gesamtzahl	13	10	28	4	55	100

Tab.18: Entlassungsbefund von 67 mit Endoxan behandelten Frauen

Bei den objektiven Besserungen kam es zu einer palpatorisch registrierbaren Verkleinerung bzw. zu einem Verschwinden des Tumors und seiner Metastasen, weiterhin zu einer Rückbildung des Pleuraergusses und des Ascites. Diese Befunde sind in der grafischen Abbildung 4 dargestellt.

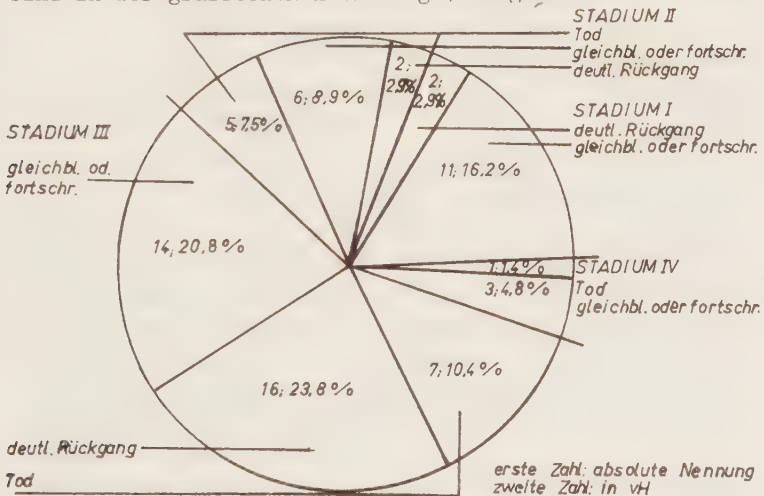


Abb.4 : Objektive Beurteilung nach Endoxan-Behandlung

Bei 29 Patientinnen konnte kein pathologischer Tastbefund erhoben werden. 25 Patientinnen konnten nur mit unverändertem Befund oder mit progredientem Tumorwachstum nach Hause entlassen werden, 13 Frauen starben während des Klinikaufenthaltes.

Bemerkenswert ist, dass viele Frauen subjektiv ihren Zustand nach der Endoxan-Behandlung weit günstiger empfanden als es dem objektiven Befund entsprach (Abbildung 5). Nur eine Frau gab an, ihr Zustand hätte sich weiter verschlechtert. Demgegenüber stehen 70% Frauen, die ihren Zustand als gebessert empfunden haben. Die subjektiv empfundenen Besserungen bestanden hauptsächlich in einer Hebung des Allgemeinbefindens, dem Nachlassen der Schmerzen, einer Appetitfreudigkeit, der Gewichtszunahme und in der Stärkung des Lebenswillens.

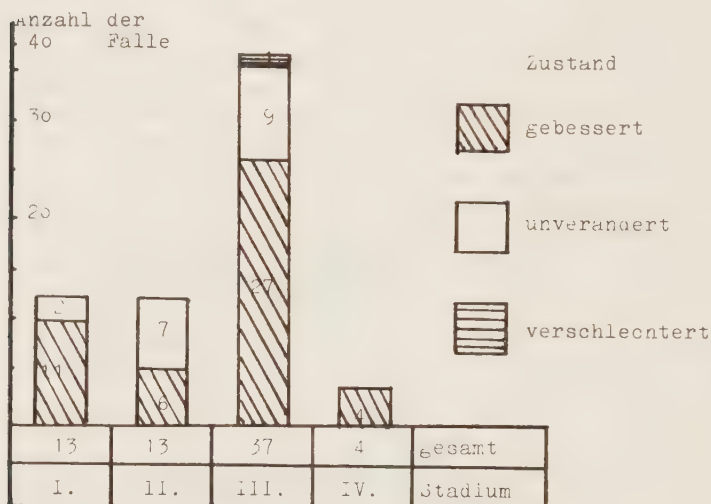


Abb.5 : Subjektive Beurteilung nach Endoxan-Behandlung

Da dieser Gruppe von 67 zytostatisch behandelten nur 9 Patientinnen ohne Endoxan-Therapie gegenüberstehen, kann ein Vergleich der beiden Gruppen nicht stichhaltig sein.

Über die Aufenthaltsdauer in der Klinik zu verschiedenen Parametern ist keine Aussage möglich, da wegen der Unzulänglichkeiten einer ambulanten intravenösen Therapie die intravenöse Endoxan-Gabe bis zur Erreichung der angestrebten 18 g Gesamtdosis unter stationären Bedingungen durchgeführt wurde.

Erwartungsgemäss sind die Verläufe der mit Endoxan behandelten Frauen in Abhängigkeit von der Operabilität des Tumors sehr unterschiedlich. Von 67 mit Endoxan behandelten Patientinnen konnten 40 operiert, 27 nicht mehr operiert werden.

Zahl	Benennung	Entlassungsbefund			
		k.path.bef.	path.bef.	fortschr.C	Tot
40	operiert	23	8	4	5
27	nicht op.	-	9	10	8

Tab.19 : Entlassungsbefund von 67 zytostatisch behandelten operierten und inoperablen Fällen

Keine einzige der nicht mehr operablen Frauen konnte ohne einen pathologischen Tastbefund entlassen werden, während in der Gruppe der operierten Fälle bei 23 Frauen kein pathologischer Tastbefund bei der Entlassung mehr bestand. Beinahe jede dritte Frau aus der nicht mehr operablen Gruppe verstarb noch in der Klinik, während nur jede achte von den operierten Patientinnen während des Klinikaufenthaltes ad exitum kam. (Tabelle 19).

Die Gesamtdosis von 18 g Endoxan erhielten 32 (48%) von 67 Patientinnen. Von den übrigen 35 Frauen erhielten 10 (15%) unter 5 g Endoxan, 12 (18%) zwischen 6 und 10 g und 13 Frauen (19%) zwischen 11 und 17 g Endoxan intravenös appliziert. Aufgeschlüsselt nach Stadien, operativer Behandlung und Entlassungsbefund gibt die Tabelle 20 die Verhältnisse wieder. Es zeigt sich in den einzelnen Stadien: wer operiert worden ist und länger mit Endoxan behandelt werden kann - primär also länger überlebt - kann mit günstigerem Entlassungsbefund rechnen.

Vergleicht man den Entlassungsbefund bei einer Gesamtdosis von 18 g Endoxan gegenüber der Gesamtdosis von weniger als 18 g in Abhängigkeit von erfolgter oder nicht durchführbarer Operation, so ergibt sich folgende Tabelle (Tabelle 21), die obige Aussage bestätigt.

Stadium I										Stadium II										
Endoxanmenge (g)	unter 5g		6-10 g		11-17g		18 g		Gesamtzahl		unter 5 g		6-10 g		11-17g		18 g		Gesamtzahl	
	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	Op.	n. Op.	n. Op.	Op.	n. Op.
Entlassungsbefund	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
k.path. Tastbefund	3	-	4	-	2	-	4	-	13	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
Path. Tastbefund	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5	1	5
Fortgschr. Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	2	-	-	3	2
Gesamtzahl	3	-	4	-	2	-	4	-	31	-	1	-	1	1	2	2	1	5	13	13

Stadium III										Stadium IV								
Endoxanmenge (g ↓)	unter 5 g		6-10 g		11-17 g		18 g		Gesamt- Zahl	unter 5 g	6-10		11-17		18		Gesamt- Zahl	
	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.			n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.	n. Op.
Entlassungsbefund	-	-	2	-	1	-	6	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
kein path. Testbefund	-	-	2	-	1	2	3	2	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
path. Testbefund	1	-	-	-	-	3	3	3	6	-	-	-	-	-	-	3	-	3
fortgschr. Ca.	1	3	1	1	-	-	-	1	2	5	-	-	-	-	-	1	-	1
Tod	1	3	1	1	-	-	-	1	2	5	-	-	-	-	-	1	-	1
Gesamtzahl	3	3	5	1	2	5	12	6	37	-	-	-	-	-	-	4	-	4

Tab.: Verabreichte Gesamtdosis Endoxan bei 67 Fällen aufgeschlüsselt nach Stadien und operativer Behandlung

Entlassungsbefund	Endoxan-Gesamtdosis			
	weniger als 18 g		18 g	
	op.	nicht op.	op.	nicht op.
k.path.Tastbefund	13	-	10	-
path.Tastbefund	4	2	4	7
fortschr.Carcinom	1	4	3	6
Tod	5	6	-	2
Gesamtzahl	23	12	17	15

Tab. 21 : Entlassungsbefund bei einer Gesamtdosis 18 g /
weniger als 18 g Endoxan in Abhängigkeit von
der Operabilität

Von 67 mit Endoxan behandelten Patientinnen wurde in 17 Fällen (25,4%) das Präparat in der Dosis von 200 mg/die intravenös toleriert, ohne dass die Leukozyten unter $2000/\text{mm}^3$ absanken. Damit wurde eine Unterbrechung der Behandlung nicht erforderlich. Die Gesamtdosis lag zwischen 11 und 18 g, 11-mal konnte die Gesamtdosis von 18 g gegeben werden. Bei 12 von den 17 Frauen konnte ein deutlicher Rückgang des Tumors erzielt werden, zweimal war der Verlauf progredient, 3 Frauen verstarben während der stationären Behandlung (Tabelle 22).

	S t a d i u m			
	I	II	III	IV
Zahl der Fälle	4	1	11	1
Ø Endoxan-Gesamtdosis i.g	11,4	16,0	11,5	18,0
Operation	4	-	8	-
Entlassungsbefund	k.path.Bef.	Tod	5 x k.path.B. 3 x path.Bef. 1 x fort.Ca. 2 x Tod	fortschr. Carcinom
Gesamtdosis v. 18 g Endoxan erhielten	2	-	8	1
davon operiert	2	-	7	-
Entlassungsbefund	k.path.Bef.	-	4 x k.path.B. 3 x path.Bef. 1 x fort.Ca.	-

Tab. 22 : Bei 17 Fällen ohne Unterbrechung durchgeführte
Endoxan-Behandlung

histolo- gischer Typ	Stadium I						Stadium II						Stadium III						Stadium IV						
	Entlassungsbefund						Entlassungsbefund						Entlassungsbefund						Entlassungsbefund						
	K T	T	f. Ca	Tod	Σ		K T	T	f. Ca	Tod	Σ		K T	T	f. Ca	Tod	Σ		K T	T	f. Ca	Tod	Σ	i.v.H	
undiff. Ca	-	-	-	-	-		-	1	-	1	2		-	-	2	1	3		-	-	-	-	5	7,5	
Pap.	6	-	-	-	6		-	1	-	2	3		3	7	3	-	13		-	-	1	-	23	34,0	
Adeno- Ca	1	-	-	-	1		-	1	-	-	1		4	3	2	1	10		-	-	-	-	12	18,0	
Pap Ca	3	-	-	-	3		1	-	-	-	1		1	1	1	3	6		-	-	1	1	12	18,0	
solides Ca	1	-	-	-	1		-	4	-	2	6		1	1	1	2	5		-	-	1	-	13	19,5	
Mal. Gr.-tum	2	-	-	-	2		-	-	-	-	-		-	-	-	-	-		-	-	-	-	2	3,0	
Gesamt- Zahl	13						13						37						4						67

Tab.23 : Entlassungsbefund bei 67 mit Endoxan behandelten Frauen in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Ovarial-Carcinoms

Abschliessend wurde der Entlassungsbefund bei den 67 mit Endoxan behandelten Frauen in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Ovarial-Carcinoms untersucht (Tabelle 23). Bei zwei Fällen von malignem Granulosazelltumor konnte bei der Entlassung kein pathologischer Tastbefund festgestellt werden. - Die Fälle mit einem papillären oder einem Adeno-Carcinom zeigten etwa gleiche Ergebnisse. Bei fast jeder zweiten Frau konnte kein pathologischer Tastbefund mehr erhoben werden. Beim papillären Adeno-Carcinom konnten 9 von 23 Frauen ohne auffälligen Tastbefund entlassen werden. Ausgesprochen ungünstige Ergebnisse wurden beim Vorliegen eines soliden oder eines undifferenzierten Carcinoms gesehen.

Auf die Überlebenszeiten werden wir später noch zurückkommen (Seite 38).

Zusatztherapie

Zusätzlich zum Endoxan erhielten die Patientinnen Kortikosteroide und zum Teil auch Hormone. Von den Kortikosteroiden wurden ausschliesslich Decortin (Dehydrocortison) und Decortin H (Dehydro-hydrocortison) in Tagesdosen zwischen 15-30 mg bei 49 der 67 mit Endoxan behandelten Patientinnen angewendet. Mit der Gabe von Kortikosteroiden wurde der Versuch unternommen, eine frühzeitig erfolgende Leukozytendepression eventuell abzuschwächen und eine dadurch notwendige Unterbrechung der Behandlung mit Endoxan zu verhindern.

Ausserdem wurde in 39 Fällen alle 3 Wochen während der Behandlungszeit Testoviron-Depot (Testosteron-oenanthat) - je 250 mg - intramuskulär appliziert (Tabelle 24).

Zusatztherapie	S t a d i u m				
	I	II	III	IV	Σ
Decortin	8	8	29	4	49
Testoviron-Depot	7(2)	10(2)	19(2)	3	39
keine Zusatzther.	3	3	6	-	12

Tab. 24 : Zusatztherapie: Kortikosteroide und Hormone
(Angaben in Klammern: alleinige Gabe von Hormonen)

Es erhielten:

1. Kortikosteroide: 49 (73%) von 67 mit Endoxan behandelten Frauen in der täglichen Dosis von 15-25 mg (in einem Fall 30 mg); im allgemeinen (61,3%) wurden 20 mg/die Decortin verabreicht.
2. Testoviron-Depot: 39 (58%) der 67 Patientinnen. 6 Frauen bekamen lediglich Testoviron-Depot ohne Kortikosteroide.
3. Kortikosteroide wie auch Testoviron-Depot: 43 (64%) von obigen 49 Fällen.
4. weder Kortikosteroide noch Testoviron-Depot: 12 Frauen (17,9%).

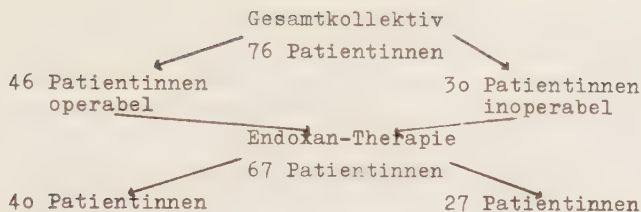
Diese Behandlung wurde - mit Unterbrechungen - bis zur Klinikentlassung durchgeführt. Die eingesetzte Zusatztherapie in den einzelnen Stadien, sowie die Trennung nach Operabilität geht aus der Tabelle 25 hervor. Demnach erhielten Endoxan und Kortikosteroide 49 Patientinnen (Gruppe 1) und Endoxan ohne Kortikosteroide 18 Frauen (Gruppe 2). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die beiden Gruppen in ihrer Zusammensetzung unterschiedlich sind. In der Gruppe 1 sind alle vier Stadien vertreten, in der Gruppe 2 fehlt dagegen das IV. Stadium.

Gruppe 1	Gruppe 2
I. Stadium ... 16,3% (8 Pat.)	I.Stadium ... 27,7% (5 Pat.)
II. Stadium ... 16,3% (8 Pat.)	II.Stadium ... 27,7% (5 Pat.)
III. Stadium ... 59,2% (29Pat.)	III.Stadium ... 44,6% (8 Pat.)
IV. Stadium ... 8,2% (4Pat.)	IV.Stadium ... ---

Unterscheidet man beide Gruppen in sich selbst hinsichtlich der Operabilität, so sind auch hierbei manche Stadien überhaupt nicht, bzw. so ungleich vertreten, dass die Gruppen 1 und 2 in sich nicht weiter differenziert wurden (Gruppe 1 ist mehr aus fortgeschritteneren Stadien zusammengestellt).

Welche Ergebnisse fanden sich in Gruppe 1 (Endoxan + Kortikosteroide, n= 49) und Gruppe 2 (Endoxan ohne Kortikosteroide, n= 18) ?

Untersucht wurden 1. erforderliche Unterbrechungen in der zytostatischen Behandlung durch zu tief gesunkene Leukozytenzahlen, 2. die intravenös erreichte Gesamtdosis Endoxan, 3. das Verhalten der Leukozyten, 4. der Entlassungsbefund und 5. die Überlebenszeit. (Über letztere wird allerdings erst im Kapitel "Überlebenszeit und Absterberate" berichtet.



Stadium	n	k	1	o.Z.	Σ	k	K	1	o.Z.	Σ
I	5	3	2	3	13	-	-	-	-	-
II	2	-	1	2	5	6	-	1	1	8
III	11	7	1	3	22	6	5	1	3	15
IV	-	-	-	-	-	3	1	-	-	4
Σ	18	10	4	8	40	15	6	2	4	27
Σ	28		12			21		6		

Tab.25 : Zusatztherapie bei 67 mit Endoxan behandelten Patientinnen

Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen:

1. Die Endoxan-Behandlung brauchte in Gruppe 1 in 11 Fällen (22,5%) in Gruppe 2 in 6 Fällen (33,3%) nicht unterbrochen zu werden (Tabelle 26).

Stadium	Endoxan + Kortikosteroide		Endoxan ohne Kortikosteroide	
	op.	n.op.	op.	n.op.
I	2	-	2	-
II	-	1	-	-
III	6	1	2	2
IV	-	1	-	-
Gesamtzahl	8	3	4	2

Tab.26 : Ohne Unterbrechungen durchgeführte zytostatische Behandlung mit und ohne Kortikosteroid-Gaben bei operierten wie inoperablen Fällen von Ovarial-Carcinom

2. Die durchschnittliche Gesamtdosis Endoxan während der stationären Behandlung betrug in der Gruppe 1 14,5 g und in der Gruppe 2 9 g. Die verabreichten Gesamtdosen

sind in der Tabelle 27 dargestellt.

Sta- dium	Endoxan + kortikosteroide				Endoxan ohne kortikosteroide			
	Op.		n.Op.		Op.		n.Op.	
	An- zahl	Ø Ges. dosis (g)	An- zahl	Ø Ges. dosis (g)	An- zahl	Ø Ges. dosis (g)	An- zahl	Ø Ges. dosis (g)
I	8	12	-	-	5	9	-	-
II	2	13	6	17	3	9	2	12
III	18	14	11	16	4	13	4	5
IV	-	-	4	18	-	-	-	-
	Gruppe 1: 49 Fälle - 14,5g Ø Gesamtdosis				Gruppe 2: 18 Fälle - 9g Ø Gesamtdosis			

Tab.27 : Durchschnittliche Gesamtdosis von Endoxan mit und ohne durchgeführter Zusatztherapie bei operierten wie inoperablen Fällen von Ovarial-Carcinom

3. Die durchschnittlichen Werte der Leukozyten unterscheiden sich in beiden Gruppen unter der Berücksichtigung des Ausgangswertes der Leukozyten zu Beginn der Endoxan-Behandlung, des tiefsten Leukozytenwertes und der durchschnittlichen Zahl während der Endoxan-Behandlung, des tiefsten Leukozytenwertes bei Beendigung der intravenösen zytostatischen Therapie nur geringfügig (Tabelle 28).

Sta- dium	Ø En- doxan (g)	Decor- tin	Gesamt- zahl	Ø Leukocytenwerte			
				zu Beginn	min.	Ø höhe	bei abschl.
I	12	ja	8	7900	2000	3000	3800
	9	nein	5	4650	2100	2600	3000
II	16	ja	8	6400	1800	2500	3300
	10	nein	5	5500	1750	2350	3100
III	14,5	ja	29	6850	1650	2500	3150
	9	nein	8	6700	2300	3100	3650
IV	18	ja	4	7900	1650	3100	4900
	-	-	-	-	-	-	-

Tab.28 : Durchschnittliche Gesamtdosis Endoxan mit und ohne Zusatztherapie mit jeweiligen durchschnittlichen Leukozytenwerten

In der Gruppe 1 konnten 16 Frauen (32,7%) ohne auffälligen Tastbefund, 14 Frauen (29%) mit einem pathologischen Tastbefund, 12 Frauen (24,9%) nur mit einem fortschreitenden Tumor entlassen werden. 7 Frauen (13,4%) starben während des Klinikaufenthaltes.

In der Gruppe 2 konnten 7 Frauen (38,9%) ohne, 5 Frauen (27,7%) mit einem auffälligen Tastbefund und eine Frau (5,7%) mit einem progredienten Carcinom aus der Klinik entlassen werden. 5 Frauen (27,7%) starben bereits in der Klinik. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass - wie oben bereits angemerkt - in der Gruppe 2 das IV.Stadium nicht vertreten ist; der Anteil des I.Stadiums beträgt 27,7% in der Gruppe 2, dagegen in der Gruppe 1 nur 16,3%.

Stadium	Zeitangabe	Endoxangabe		Decor-kein tin. succ.	
		Anzahl	nicht u.br.	Anzahl	Anzahl
I	innerhalb 1 Woche	5	1	-	5
	innerhalb 2 Wochen	2	1	2	-
	innerhalb 3 u. mehr Wochen	6	2	6	-
II	innerhalb 1 Woche	2	-	-	2
	innerhalb 2 Wochen	4	1	3	1
	innerhalb 3 u. mehr Wochen	7	-	5	2
III	innerhalb 1 Woche	4	2	2	2
	innerhalb 2 Wochen	6	-	5	1
	innerhalb 3 u. mehr Wochen	27	9	22	5
IV	innerhalb 1 Woche	-	-	-	-
	innerhalb 2 Wochen	1	-	1	-
	innerhalb 3 u. mehr Wochen	3	1	3	-
Gesamt- zahl	innerhalb 1 Woche	11	3	2	9
	innerhalb 2 Wochen	13	2	11	2
	innerhalb 3 u. mehr Wochen	43	12	36	7

Tab.29 : Maximale Leukozytendepression nach Endoxan- und Zusatztherapie

Der tiefste Wert der Leukozyten wurde während der Endoxan-Behandlung weitaus am häufigsten innerhalb der dritten Behandlungswoche oder zu einem noch späteren Zeitpunkt erreicht. Eine allgemeine Leukozytendepression wurde innerhalb der ersten 10 Tage festgestellt. Vergleicht man diesen Befund innerhalb der Gruppen 1 und 2, so gibt die Tabelle 29 die Verhältnisse wieder. In der Gruppe 1 wurde der tiefste Leukozytenwert in 2 Fällen innerhalb der ersten Behandlungswoche, in 11 Fällen innerhalb von 2 Wochen und in 36 Fällen innerhalb von 3 oder mehr Wochen festgestellt. In der Gruppe 2 wurde der tiefste Leukozytenwert in 9 Fällen innerhalb der ersten Woche, in 2 Fällen innerhalb von 2 Wochen und in 7 Fällen innerhalb von 3 oder mehr Wochen beobachtet. - In 15 Fällen sanken die Leukozyten auf extrem niedrige Werte unter $1000/\text{mm}^3$, durchschnittlich dabei auf Werte um $700/\text{mm}^3$. Die Spanne bewegte sich zwischen $300-900$ Leukozyten/ mm^3 . 12 Frauen (1 x im II.Stadium, 8 x im III.Stadium, 3 x im IV.Stadium) gehörten der Gruppe 1, die übrigen 3 Frauen (1 x im I.Stadium, 2 x im III.Stadium) der Gruppe 2 an.

4. Der Entlassungsbefund beider Gruppen ist in Tabelle 30 dargestellt.

Entl. bef.	Endoxan und kortikosteroide										Endoxan ohne Kortikosteroide									
	k.T.	T.	f.C.	Pod	Σ		k.T.	T.	f.C.	Pod	Σ		k.T.	T.	f.C.	Pod	Σ		k.T.	T.
Sta- dium	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op
I	8	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	5	-	-	-	-	-	5	-
II	1	-	-	4	-	-	1	2	2	6	-	-	1	1	-	1	2	-	3	2
III	7	-	6	4	4	5	1	2	18	11	2	-	2	1	-	-	-	3	4	4
IV	-	-	-	-	-	3	-	1	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Σ	16	-	6	8	4	8	2	5	28	21	7	-	3	2	-	1	2	3	12	6
Σ	16		14		12		7		49		7		5		1		5		18	

Tab.30 : Entlassungsbefund nach Endoxan-Behandlung mit und ohne Zusatztherapie in Abhängigkeit von der Operabilität

Von dem Gesamtkollektiv der 76 Patientinnen erhielten 8 Frauen kein Endoxan, eine Frau zusätzlich zum Endoxan auch Radiogold (Tabelle 31).

Therapie	Stadium			
	I	II	III	IV
Endoxan + Radiogold	-	-	-	1
Radiogold	2	-	-	-
andere palliative Maßnahmen	1	1	3	1
Gesamtzahl	3	1	3	2

Tab.31 : Therapie bei 9 Frauen mit Ovarial-Carcinom, primär ohne Endoxan-Behandlung

In 6 Fällen konnte eine Behandlung erfolgen, in 3 Fällen musste man sich mit einer Laparatomia explorativa begnügen.- 2 Frauen (I.Stadium) erhielten nach durchgeführter Operation zusätzlich Radiogold. Sie konnten beide ohne auffälligen Tastbefund nach kurzer Zeit nach Hause entlassen werden. Eine orale Endoxan-Therapie wurde später dennoch als Recidivprophylaxe angeschlossen. Die dritte Patientin im I.Stadium verliess nach erfolgter Operation auf eigenen Wunsch die Klinik mit einem progredient verlaufenden Ovarial-Carcinom.

Eine Frau (II.Stadium) verliess gegen ärztlichen Rat die Klinik, ohne dass eine zytostatische Behandlung eingeleitet war.

Zwei Frauen (III.Stadium) starben nach 15-20 Tagen - eine davon operiert - in der Klinik. Eine weitere Frau (III. Stadium) musste nach erfolgter Operation in die Medizinische Klinik überwiesen werden.

Im IV.Stadium wurde eine Frau sowohl mit Endoxan als auch mit Radiogold behandelt. Sie starb nach 6 Monaten. Die zweite Frau dieses Stadiums starb nach 14 Tagen in der Klinik.

6 und 12 Monate überlebten von diesen 9 nicht mit Endoxan intravenös behandelten Frauen 4 Patientinnen, 18 Monate überlebten 3, 24 Monate 2 Frauen. Diese beiden starben nach 31monatiger Überlebenszeit.

In Tabelle 32 sind Entlassungsbefund und erfolgte Behandlung zusammengestellt.

Sta- di- um	Ges. zahl	An- zahl	Entlassungsbefund				Endo- xan (x)	radio- log. (x)	alin. (o.)	
			k.T.	l.	f.C.	tot				
I	3	2	2	-	-	-	-	x	6	op.
		1	-	-	1	-	-	-	3	
II	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1	-	1	-	-	-	-	1	n.op.
III	3	2	-	-	1	1	-	-	2	op.
		1	-	-	-	1	-	-	3	n.op.
IV	2	1	-	-	-	1	x	x	2	op.
		1	-	-	-	1	-	-	2	n.op.

Tab.32 : Therapie und Entlassungsbefund von 9 Frauen mit einem Ovarial-Carcinom, ohne primäre Behandlung

Aus der Tabelle 33 sind histologischer Typ des Ovarial-Carcinoms und Entlassungsbefund zu ersehen.

Sta- di- um	histolog. Typ	Entlassungsbefund				Σ
		k.T.	l.	f.C.	tot	
II	undiff. Carcinom	-	1	-	-	3
III		-	-	-	1	
IV		-	-	-	1	
I	papilläres Adeno-Ca.	-	-	1	-	2
III		-	-	1	-	
I	Adeno-Ca.	1	-	-	-	2
IV		-	-	-	1	
I	pap.Ca.	1	-	-	-	1
III	solid.Ca.	-	-	-	1	1
	Gesamtzahl	2	1	2	4	9

Tab.33 : Histologischer Typ des Ovarial-Carcinoms sowie Entlassungsbefund bei 9 Frauen ohne primäre Endoxan-Behandlung

Ein zweiter Klinikaufenthalt wurde bei 22 Frauen (28,9%) vom Gesamtkollektiv von 76 Fällen in der Zeit zwischen dem 1.12.1964 und dem 31.12.1968 wegen neu auftretender Beschwerden im Unterleib erforderlich. Von diesen 22 Frauen entfallen 12 auf die Gruppe der Totaloperierten (34,0%) und 10 auf die Gruppe der inoperablen Fälle (54,6%)(Tabelle 34).

	jetziges Stadium	Stadium beim 1.klinikaufenthalt				Σ
		I	II	III	IV	
		Anzahl/ Dosis (g)	Anzahl/ Dosis (g)	Anzahl/ Dosis (g)	Anzahl/ Dosis (g)	
Endoxan und Operation	I	1 / 10	1 / 12	-	-	2
	II	1 / 18	-	1 / 8	-	4
		1 / 14	-	1 / 18	-	
	III	-	1 / 18	1 / 3,4	-	6
		-	-	4 / 18	-	
	IV	-	-	-	-	-
Endoxan ohne Operation	I	-	-	-	-	-
	II	-	1 / 18	1 / 18	-	2
	III	-	-	1 / 11	-	1
		-	-	1 / 14	2 / 18	
		-	-	1 / 16,2	-	
		-	-	2 / 18	-	
	IV	-	-	-	1 / 18	1
	Σ	3	3	13	3	22

Tab.34 : Behandlung mit Endoxan/Operation während des 1.klinischen Aufenthaltes bei 22 mit Recidiv erneut eingewiesenen Patientinnen

Die Entlassungsbefunde der 22 Patientinnen nach dem 1.klinischen Aufenthalt gehen aus der Tabelle 35 hervor. 5 Frauen stammen bei der Entlassung aus der Gruppe der 23 Frauen ohne einen pathologischen, 9 Frauen aus der Gruppe von 18 Frauen mit suspektem Tastbefund. 8 Frauen entstammen der Gruppe von 13 Frauen, bei denen der Entlassungsbefund für ein fortschreitendes Ovarial-Carcinom sprach.

Entlassungs- befund	S t a d i u m				Σ	i.v.v.
	I	II	III	IV		
kein patholog Tastbefund	3	1	1	-	5	21,7
pathologischer Tastbefund	-	1	8	-	9	50,0
fortschreit. Carcinom	-	1	4	3	8	31,5

Tab.35 : Entlassungsbefund nach dem 1.klinischen Aufenthalt bei 22 mit einem Recidiv erneut eingewiesenen Frauen

Bei 13 Frauen hatte der Befund eine gleiche Ausdehnung wie vor der ersten klinischen Behandlung, wobei jedoch in 6 Fällen zwischenzeitlich die Totalexstirpation durchgeführt worden war. In 6 Fällen war die Ausdehnung des Befundes geringer, in 3 Fällen grösser (Tabelle 36).

2.klinik- aufenthalts Stadium	1.klinikaufenthalt / Stadium				
	I	II	III	IV	Σ
I	1	1	-	-	2
II	2	1	3	-	6
III	-	1	10	2	13
IV	-	-	-	1	1
Σ	3	3	13	3	22

Tab.36 : Vergleich zwischen den Stadien beim 1. und 2. Klinikaufenthalt

Die 22 Patientinnen verteilen sich auf die einzelnen Stadien wie folgt:

- I. Stadium 2 Fälle
- II. Stadium 6 Fälle
- III. Stadium 13 Fälle
- IV. Stadium 1 Fall

Mit fortgeschrittenerem Stadium wurde das durchschnittliche klinikfreie Intervall geringer. Es betrug im

- I. Stadium durchschnittlich 6-7 Monate
- II. Stadium durchschnittlich 5 Monate
- III. Stadium durchschnittlich 5 Monate
- IV. Stadium durchschnittlich 2-3 Monate

Der klinikfreie Zeitraum geht aus der Tabelle 37 hervor.

An- zahl	Stadium		Anzahl Fälle	Anzahl Fälle
	I	II		
1	1	1	2	-
2	1	1	2	1 - 1
3	1	1	2	-
4	1	1	2	-
5	1	1	2	-
6	1	1	2	1 - 1
7	1	1	2	1 - 1
8	1	1	2	-
9	1	1	2	-

Tab.37 : Klinikfreier Zeitraum von 22 mit Recidiv aufgetretenen Fällen von Ovarial-Carcinom

Die durchschnittliche Endoxan-Gesamtdosis lag bei diesen Frauen im

- I. Stadium bei 14 g
- II. Stadium bei 16 g
- III. Stadium bei 15 g
- IV. Stadium bei 18 g

Auf dieses Kollektiv entfallen von der Gruppe der mit Endoxan und zusätzlich mit Decortin behandelten Frauen (42 Fälle) 14 (entsprechend 33,3%), auf die Gruppe der mit Endoxan aber ohne Decortin behandelten Frauen (13 Fälle, 8 Patientinnen (entsprechend 61,5%) - Tabelle 38.

Stadium 2. Klinik- auf- entr.	mit Endoxan und Kortikosteroiden								mit Endoxan ohne Kortikosteroiden							
	Stadium I. Klinikaufenth.								Stadium I. Klinikaufenth.							
	I	II	III	IV					I	II	III	IV				
	Op	Op	Op	Op	Op	Op	Op	Σ	Op	Op	Op	Op	Op	Op	Op	Σ
I	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1
II	-	-	-	1	-	-	-	1	2	-	-	-	3	-	-	3
III	-	-	-	-	6	3	-	9	-	-	1	-	-	1	-	2
IV	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Σ	-	-	1	1	6	3	-	11	3	-	1	-	3	1	-	5

Tab.38 : Auftreten eines Recidivs mit erneuter Klinikein-

einweisung unter Berücksichtigung der während des 1. klinischen Aufenthaltes durchgeführten Therapie: Operation, Zytostatikum, Zusatztherapie

Während des 2. klinischen Aufenthaltes wurde bei 21 der 22 Frauen eine Behandlung mit Endoxan eingeleitet. (Eine Frau im III. Stadium wurde auf eigenen Wunsch nach 3 Wochen mit einem nicht mehr zu beeinflussenden Tumor nach Hause entlassen, ohne dass eine zytostatische Therapie begonnen worden war). Keine der Patientinnen erhielt die angestrebte Gesamtdosis von 18 g Endoxan. Durchschnittlich wurden nur 6 g (die Spanne lag zwischen 2-14 g) verabreicht (Tabelle 39). In 19 Fällen erfolgte eine intravenöse Dauerbehandlung (200 mg/die), in zwei Fällen (I. und III. Stadium) eine hochdosierte Stoßtherapie (1000 mg/Stoß intravenös). Die Gesamtdosis lag dabei in einem Fall bei 4 g, in dem zweiten Fall bei 5 g. Die Verträglichkeit war einmal als gut, bei der zweiten Patientin als schlecht zu bezeichnen. In einigen weiteren Fällen erfolgte der Ansatz einer Stoßtherapie, diese wurde jedoch wegen Unverträglichkeit wieder abgebrochen. Eine Operation wurde in keinem Fall durchgeführt.

Sta- dium	Ø Endo- xan- dosis Ges. in zahl(g)		Endoxan-Gesamtdosis														
			unter 5 g				6 - 10 g					11 - 17 g					
			2	3	4	Σ	6	7	8	10	Σ	11	12	14	Σ		
I	1	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
II	6	8	-	-	-	-	1	-	-	-	5	-	-	-	1		
			-	-	-		-	-	3	-		-	-	-			
			-	-	-		-	-	-	1		-	-	-		-	
			-	-	-		-	-	-	-		1	-	-		-	
III	11	6	4	-	-	6	-	-	-	-	2	-	-	-	3		
			-	2	-		-	-	-	-		-	-	-		-	
			-	-	-		-	1	-	-		-	-	-		-	-
			-	-	-		-	-	1	-		-	-	-		-	-
			-	-	-		-	-	-	-		-	-	-		-	-
			-	-	-		-	-	-	-		-	-	1		-	-
			-	-	-		-	-	-	-		-	-	-		1	-
			-	-	-		-	-	-	-		-	-	-		-	-
IV	1	4	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Tab.39 : Verabreichte intravenöse Gesamtdosis Endoxan während des 2.klinischen Aufenthaltes (Langzeitbehandlung)

Der Entlassungsbefund der während des 2.klinischen Aufenthaltes mit Endoxan behandelten 21 Frauen wird in Tabelle 4o aufgeführt. Deutlich wird, dass die Prognose bei Auftreten eines Recidivs ausserordentlich ungünstig wird. 1o von 21 Patientinnen starben noch in der Klinik, weitere 4 Frauen konnten nur mit einem fortschreitenden Tumor entlassen werden. Nur bei 2 Frauen (I.Stadium) konnte kein pathologischer Tastbefund festgestellt werden.

Stadium	Entlassungsbefund				Σ
	k.path. Tastbef.	path. Tastbef.	fort. Carcin.	Tod	
I	2	-	-	-	2
II	-	3	1	2	6
III	-	2	3	7	12
IV	-	-	-	1	1
Σ	2	5	4	10	21

Tab.4o : Entlassungsbefund bei 21 mit Endoxan behandelten Recidivfällen von Ovarial-Carcinom

Die beiden mit einer Stoßtherapie behandelten Frauen sind hierbei mit aufgeführt. Die eine Frau im I.Stadium konnte mit unauffälligem Tastbefund, die andere Frau im III.Stadium nur mit einem fortschreitenden Ovarial-Carcinom entlassen werden.

Beim 2.Klinikaufenthalt wurde in der Regel zur Endoxan-Therapie zusätzlich Decortin und Testoviron-Depot gegeben. Es erhielten als

Zusatztherapie	Stadium				Ges. zahl
	I	II	III	IV	
Decortin	1	4	8	1	14
Testoviron-Depot	-	3	7	-	10
keine Zus.-therap.	1	1	2	-	4

Die Kombination Decortin und Testoviron wurde in 7 zusätzlich nur Decortin, in 3 Fällen wurde auf eine Zusatztherapie verzichtet.

Der Entlassungsbefund in Abhängigkeit von erfolgter oder nicht durchgeführter Kortikosteroidbehandlung ist aus der

Tabelle 41 ersichtlich. Wesentliche Unterschiede zeigten sich nicht, jedoch erlaubt die geringe Fallzahl keinerlei Rückschlüsse.

Stadium	Endoxan + Kortikosteroide					Endoxan o. Kortikosteroide				
	Entlassungsbefund					Entlassungsbefund				
	k.T.	T.	fo.Ca.	Tod	Σ	k.T.	T.	fo.Ca.	Tod	Σ
I	1	-	-	-	1	1	-	-	-	1
II	-	2	1	1	4	-	1	-	1	2
III	-	1	2	5	8	-	1	1	2	4
IV	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Σ	1	3	3	7	14	1	2	1	3	7

Tab.41 : Entlassungsbefund bei 21 mit Endoxan behandelten Recidivfällen von Ovarial-Carcinom in Abhängigkeit einer Zusatztherapie

Die durchschnittlichen Leukozytenwerte sind in Tabelle 42 dargestellt. Es wurden die Werte zu Beginn und zum Abschluss der zytostatischen Behandlung mit und ohne Zusatztherapie, sowie die Werte während der Behandlung untersucht. Wesentliche Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

Leuko- werte	Endoxan mit u. ohne Decortin				Endoxan mit Decortin				Endoxan ohne Decortin			
	Stadium				Stadium				Stadium			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
z.Beg.	3900	5800	4400	9400	-	6200	5500	9400	3900	4850	6000	-
min.	1400	1900	2400	1900	-	1700	2200	1900	1400	2400	2300	-
Ø Höhe	2000	2500	3000	2500	-	2400	2800	2500	2000	2750	3100	-
b. Ab- schluss	2300	2900	3900	3200	-	2900	3500	3200	2300	2950	2500	-
Anzahl	1	6	11	1	-	4	8	1	1	2	3	-

Tab.42 : Durchschnittliche Leukozytenwerte während Endoxan- und Decortin-Behandlung bei 19 Fällen von Ovarial-Carcinom mit aufgetretenem Recidiv

Die Werte während der Stoßtherapie (2 Fälle) lagen nur geringfügig unter den entsprechenden Werten der Langzeitbehandlung. Eine Leukozytendepression unter $1000/\text{mm}^3$ wurde in 5 Fällen beobachtet, mit einem durchschnittlichen Wert von $600/\text{mm}^3$. 4 der 5 Patientinnen hatten Decortin zusätzlich bekommen.

Während der tiefste Leukozytenwert bei der Langzeitbehandlung meist innerhalb der dritten Woche nach der Gabe von Endoxan lag, war dieser nach einem hochdosierten Stoß etwa 5 Tage später erreicht.

Nach internationaler Übereinkunft wird eine 5-Jahresüberlebenszeit als Heilung angesehen. Über diesen Zeitraum konnte die Überlebenszeit nur von 24 Frauen beurteilt werden. Von ihnen leben 6 Frauen (25%) länger als 5 Jahre. (3 Frauen gehören dem I.Stadium, 1 Frau dem II. Stadium und 2 Frauen dem III.Stadium an). Sie waren alle operiert und mit Endoxan behandelt worden. Dreimal wurde histologisch ein papilläres Carcinom und einmal ein solides Carcinom festgestellt. Ein Kollektiv operierter nicht mit Endoxan behandelter Frauen steht nicht zur Verfügung.

Da für die letzten Patientinnen des gesamten Kollektivs von 76 Fällen nur 2 Jahre als Beobachtungszeit verstrichen sind und zudem in diesem Zeitraum 49 Frauen bereits verstarben, soll die 2-Jahresüberlebenszeit bzw. Absterberate genauer analysiert werden.

Mit 27 Überlebenden von 76 Frauen mit einem Ovarial-Carcinom beträgt die 2-Jahresüberlebensrate 35,5%. Von den 27 überlebenden Frauen gehören 25 zur Gruppe der während des stationären Aufenthaltes intravenös mit Endoxan behandelten 67 Frauen; die verbleibenden 2 Frauen entstammen dem nicht mit Endoxan behandelten Kollektiv (9 Fälle). Bei diesen beiden Fällen handelt es sich um operierte, zusätzlich mit Radiogold und später mit Endoxan behandelten Frauen. Beide starben nach einer Überlebenszeit von 31 Monaten. Eine Gegenüberstellung der 9 ohne und der 67 mit Endoxan behandelten Frauen - aufgeteilt in die einzelnen Stadien - kann wegen der geringen Zahl keine Rückschlüsse erlauben. Die 49 innerhalb von 2 Jahren verstorbenen Patientinnen hatten in 42 Fällen

Endoxan, in 7 Fällen kein Endoxan verabreicht bekommen. Die 42 mit Endoxan behandelten Frauen sind nach einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 8 1/2 Monaten, die 7 ohne Endoxan behandelten Frauen nach durchschnittlich 5 Monaten verstorben.

Da 42 mit Endoxan behandelte Frauen innerhalb von 24 Monaten und nur 2 mit Endoxan behandelte Frauen später starben, soll die Absterberate nur innerhalb von 2 Jahren untersucht werden. Unterteilt man die mit Endoxan behandelten Frauen in eine operierte (40 Fälle) und in eine inoperable Gruppe (27 Fälle), so überlebten in der Gruppe der operierten Patientinnen 87,5% 6 Monate und 55% 24 Monate, in der Gruppe der inoperablen Patientinnen 70% 6 Monate und 11,1% 24 Monate. Der Anteil der verstorbenen Patientinnen ist in beiden Gruppen innerhalb der ersten 12 Monate am grössten; bei den operierten Fällen jedoch mit 35,0% gerade halb so gross wie bei den inoperablen mit rund 70%. Auch innerhalb der einzelnen Stadien zeigen sich ähnliche Ergebnisse. (Tabelle 43).

Überlebenszeit in mon.	S t a d i u m															
	I		II				III				IV					
	op	%	op	%	n. op	%	op	%	n. op	%	n. op	%	Σ op	%	Σ n. op	%
6	13	100	2	40	5	63	20	91	11	74	4	100	35	87,5	19	70
12	11	85	2	40	2	25	13	59	5	33	1	25	26	65	8	30
18	10	77	1	20	1	13	11	50	2	14	-	-	22	55	3	11
24	10	77	1	20	1	13	11	50	2	14	-	-	22	55	3	11

Tab.43 : Überlebenszeit innerhalb von 24 Monaten von 40 operierten und 27 inoperablen zytostatisch behandelten Frauen

In Tabelle 44 und 45 sind die Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom histologischen Typ der Ovarial-Carcinome dargestellt. Lagen schon beim Entlassungsbefund die ungünstigsten Ergebnisse beim undifferenzierten und soliden Carcinom, so sind auch die Überlebenszeiten bei diesen histologischen Typen die kürzesten. Keine Frau mit einem undifferenzierten Carcinom überlebte 12 Monate, nur 23% der Frauen mit einem soliden Carcinom überlebten 24 Monate.

Somit weisen diese beiden histologischen Typen die schlechteste Prognose auf. Beim papillären Carcinom überlebten 81,8% der Frauen 6 Monate, 54,5% 12 Monate und 36,3% 18 bzw. 24 Monate. Die beste Prognose weisen das papilläre Adeno-Carcinom und das Adeno-Carcinom auf. Beim ersteren überlebten 87% der Frauen 6 Monate, 60,8% 12 Monate und 43,5% 18 bzw. 24 Monate. Beim Adeno-Carcinom überlebten 91,6% 6 Monate, 66,6% 12 Monate und jede zweite Frau 18 bzw. 24 Monate. Bei 2 Fällen (I.Stadium) von malignem Granulosazelltumor überlebten beide Frauen 24 Monate.

histologischer Typ	Überlebenszeit in Monaten															
	I				II				III				IV			
	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
undiff.Carcinom	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
solides Ca.	1	1	-	-	4	2	1	1	4	2	2	2	1	-	-	-
Adeno-Carcinom	1	1	1	1	1	1	-	-	9	6	5	5	-	-	-	-
papillares Ca.	3	3	-	1	1	1	1	1	4	2	2	2	2	1	-	-
pap.Adeno-Ca.	6	6	6	6	1	-	-	-	12	8	4	4	1	-	-	-
mal.Granulosa.	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab.44 : Überlebenszeit in Abhängigkeit des histologischen Typs in den einzelnen Stadien

	Überlebenszeit i. Monaten Anzahl der Fälle in %				
histologischer Typ	An- zahl %	6	12	18	24
undiff.Carcinom	5=100	40	-	-	-
solides Ca.	13=100	77	38,5	23	23
Adeno-Carcinom	12=100	91,6	66,6	50	50
papilläres Ca.	12=100	83,4	58,4	33,3	33,3
pap.Adeno-Ca.	23=100	87	60,8	43,3	43,3
mal.Granulosa.	2=100	100	100	100	100

Tab.45 : Überlebenszeit in Abhängigkeit des histologischen Typs jeweils prozentual unabhängig der Stadien beurteilt

Eine Darstellung der Überlebenszeit von 67 zytostatisch behandelten Frauen innerhalb der einzelnen Stadien findet sich in Tabelle 46 und auf der Abbildung 5. Der grösste Abfall der einzelnen Kurven erfolgt in allen 4 Stadien innerhalb von 12 Monaten, nach einem Zeitraum von 18 Monaten blieben die Kurven auf jeweilig gleicher Höhe. Daraus folgt, dass bei den Patientinnen, die 12 oder 18 Monate überlebten, die Aussichten steigen, auch längere Überlebenszeiten zu erreichen.

Überlebens- zeit in Monaten	Stadium				Σ	in v.H.
	I	II	III	IV		
6	13	7	31	4	55	82,1
12	11	4	18	1	34	50,7
18	10	2	13	-	25	37,2
24	10	2	13	-	25	37,2

Tab.46 : Überlebenszeit von 67 mit Endoxan behandelten Fälle innerhalb von 24 Monaten

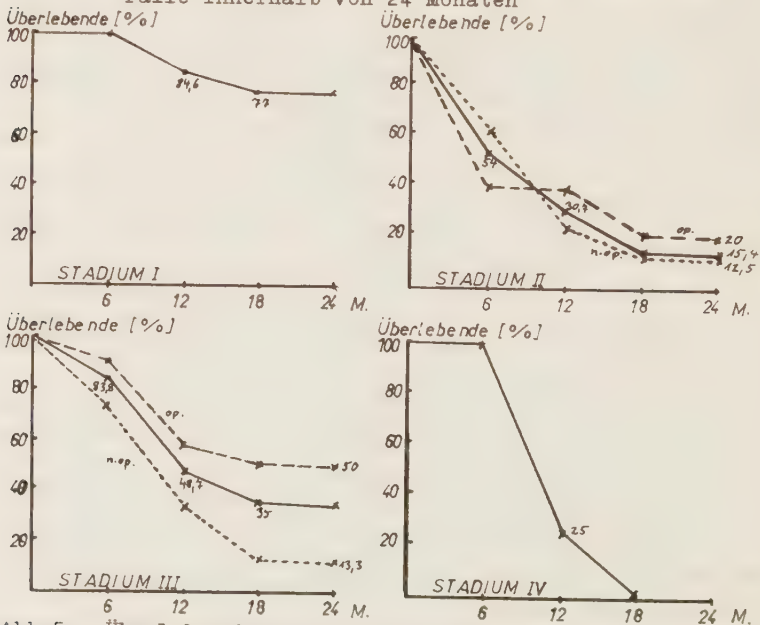


Abb.5 : Überlebenskurven von 67 mit Endoxan behandelten Patientinnen innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren in den einzelnen Stadien

Im I.Stadium überlebten von 13 Frauen 100% (13 Fälle)
6 Monate, 77% (10 Fälle) 18 bzw. 24 Monate.

Im II.Stadium überlebten von 13 Frauen 54% (7 Fälle)
6 Monate, 15,4% (2 Fälle) 18 bzw. 24 Monate.

Im III.Stadium überlebten von 37 Frauen 83,8% (31 Fälle)
6 Monate, 35% (13 Fälle) 18 bzw. 24 Monate.

Im IV.Stadium überlebten von 4 Frauen 100% (4 Fälle)
6 Monate, keine der Frauen überlebte 18 Monate.

Von den 42 mit Endoxan behandelten, aber inzwischen verstorbenen Patientinnen kamen im I.Stadium 3 Frauen nach durchschnittlicher Überlebenszeit von 11 Monaten (Spanne 8-16 Monate), im II.Stadium 11 Frauen nach durchschnittlicher Überlebenszeit von 6 Monaten (Spanne 1-14 Monate), im III.Stadium 26 Frauen nach durchschnittlicher Überlebenszeit von 9 Monaten (Spanne 1-23 Monate) und im IV.Stadium sämtliche Frauen nach durchschnittlicher Überlebenszeit von 9 Monaten (Spanne 6-13 Monate) ad exitum.

In Tabelle 47 ist die Überlebenszeit innerhalb von 24 Monaten in Abhängigkeit von der applizierten intravenösen Gesamtdosis Endoxan während der stationären Behandlung dargestellt. Wegen der geringen Anzahl von Fällen wurden aus dem Gesamtkollektiv 3 Gruppen gebildet. Die erste Gruppe enthält Fälle, bei welchen die intravenöse Gesamtdosis von 18 g (Gruppe 1), die zweite Gruppe Fälle, bei welchen zwischen 12 und 17 g (Gruppe 2) und die dritte Gruppe (Gruppe 3) Fälle, bei welchen eine Gesamtdosis unter 12 g verabfolgt wurden. Nach 6 Monaten überlebten in Gruppe 1 31 Frauen (96,9%), in Gruppe 2 10 Frauen (69,9%) und in Gruppe 3 14 Frauen (63,8%). Nach 12 Monaten beträgt die Überlebenszeit 53,4% bzw. 46,2% bzw. 50%; nach 18 und 24 Monaten 34,4% bzw. 38,4% bzw. 40,8%. Dabei muss berücksichtigt werden, dass letztere 40,8% nur dem ersten Stadium angehörten, denen auf Grund des guten Befindens nicht die volle angestrebte Gesamtdosis Endoxan von 18 g intravenös gegeben worden war.

Überlebenszeit	Endoxan-Gesamtdosis					
	unter 12 g	%	12 - 17 g	%	18 g	%
6	14	63,5	10	60,3	31	64,9
12	11	55,0	6	46,2	17	55,1
18	9	45,0	5	38,4	11	54,4
24	8	40,0	4	30,8	11	54,4

Tab.47 : Überlebenszeit in Abhängigkeit der Gesamtdosis Endoxan

Betrachtet man die Überlebensrate innerhalb von 24 Monaten in Abhängigkeit davon, ob die angestrebte Gesamtdosis von 18 g oder im Gegensatz dazu weniger als 18 g Endoxan intravenös appliziert worden war, so stellt man folgendes fest: Im I.Stadium überlebten bei der Gesamtdosis Endoxan von weniger als 18 g (9 Frauen) 100% 6 Monate und 77% 24 Monate; bei einer Gesamtdosis von 18 g (4 Frauen) 100% 6 Monate und 75% 24 Monate.

Im II.Stadium überlebten bei einer Gesamtdosis Endoxan von weniger als 18 g (7 Frauen) nur 28,6% 6 Monate und 14,3% 24 Monate; bei einer Gesamtdosis von 18 g (6 Frauen) 83,3% 6 Monate und 16,6% 24 Monate.

Im III.Stadium überlebten bei der Gesamtdosis von weniger als 18 g (19 Frauen) 68,4% 6 Monate und 31,5% 24 Monate; bei der Gesamtdosis von 18 g (18 Frauen) 100% 6 Monate und 38,8% 24 Monate.

Im IV.Stadium hatten sämtliche 4 Frauen die Gesamtdosis Endoxan von 18 g intravenös erhalten; innerhalb von 13 Monaten waren alle verstorben.

Während also nach 6 Monaten eine Differenz in der Überlebenszeit abhängig von der Gesamtdosis Endoxan zu bestehen scheint, ist diese nach Ablauf von 24 Monaten weitgehend wieder angeglichen.

Zusätzlich zum Endoxan waren 49 Frauen mit Decortin (Gruppe 1), 18 Frauen ohne Decortin (Gruppe 2) behandelt worden.

In Gruppe 1 überlebten 85,6% 6 Monate, 49% 12 Monate, 36,7% der Frauen 18, bzw. 24 Monate.

In Gruppe 2 überlebten dagegen nur 66,6% 6 Monate, 50%

12 Monate und 33,3% der Frauen 18, bzw. 24 Monate.

Diese Unterschiede gewinnen auf Grund der kleinen Zahl von Fällen an Wahrscheinlichkeit, wenn man die Stadienzugehörigkeit in beiden Kollektiven betrachtet. Der Anteil des I.Stadiums in der Gruppe 1 beträgt 8 der 49 Fälle, in Gruppe 2 (mit der schlechten Überlebenszeit) aber 5 der 18 Fälle. Der Anteil des II.Stadiums beträgt in Gruppe 1 8 der 49, in Gruppe 2 5 der 18 Fälle. Dem III.Stadium gehören in Gruppe 1 29 der 49, in Gruppe 2 8 der 18 Fälle an. Der Anteil des IV.Stadiums beläuft sich in Gruppe 1 auf 4 der 49 Fälle, in Gruppe 2 ist dieses Stadium nicht vertreten. Die einzelnen Überlebenszeiten gehen aus der Tabelle 48 sowie aus der Abbildung 6 hervor.

Es scheint jedoch, dass der initiale Effekt in der Überlebenszeit nur von begrenzter Dauer ist, da die Absterberaten nach 12 und 24 Monaten wieder ohne wesentliche Unterschiede sind.

Überlebenszeit	S t a d i u m								Gesamtergebnis					
	I		II		III		IV		Σ _{op}	%	Σ _{n.} op	%	Σ	%
	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op						
6	8	-	1	4	15	10	-	4	24	85	18	85	42	85,6
12	8	-	1	2	8	4	-	1	17	60	7	33	24	49
18	8	-	1	1	6	2	-	-	15	53	3	14	18	36,7
24	8	-	1	1	6	2	-	-	15	53	3	14	18	36,7

Tab.48a : Überlebenszeit von 49 zusätzlich mit Decortin behandelten Frauen

Überlebenszeit	S t a d i u m								Gesamtergebnis					
	I		II		III		IV		Σ _{op}	%	Σ _{n.} op	%	Σ	%
	op	n. op	op	n. op	op	n. op	op	n. op						
6	5	-	1	1	4	1	-	-	10	83	2	33	12	66,6
12	3	-	1	-	4	1	-	-	8	66	1	17	9	50,0
18	2	-	-	-	4	-	-	-	6	50	-	-	6	33,3
24	2	-	-	-	4	-	-	-	6	50	-	-	6	33,3

Tab.48b : Überlebenszeit von 18 ohne Decortin behandelte Frauen

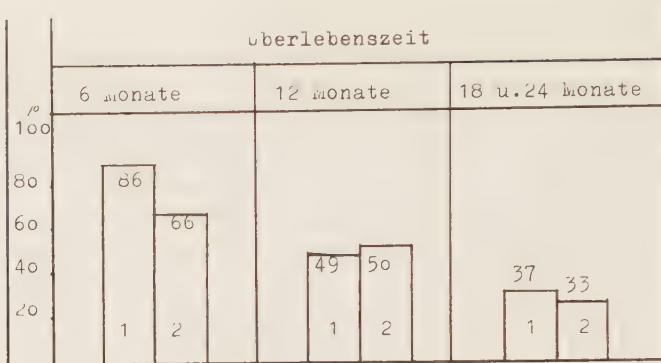


Abb.6 : Überlebenszeit von zytostatisch behandelten Patientinnen (%) in Gruppe 1 (mit Decortin), in Gruppe 2 (ohne Decortin)

Unterteilt man die beiden Gruppen in sich nach erfolgter Operation, bzw. Inoperabilität, so ergeben sich folgende Zahlen für die Gruppe 1 : 6 Monate überlebten 85%, 12 Monate 60%, 18, bzw. 24 Monate 53,6% der operierten, mit Endoxan und Kortikosteroiden behandelten Frauen.

Von den inoperablen, mit Endoxan wie auch mit Kortikosteroiden behandelten Patientinnen überlebten 85,6% 6 Monate, 49% 12 Monate und 36,7% 18, bzw. 24 Monate.

In der Gruppe 2 überlebten von den operierten, mit Endoxan, jedoch ohne Kortikosteroide behandelten Frauen 83,3% 6 Monate, 66,6% 12 Monate, 50% 18, bzw. 24 Monate.

Von den inoperablen, mit Endoxan aber ohne Kortikosteroide behandelten Fälle überlebten 66,6% 6 Monate, 50% 12 Monate und 33,3% 18, bzw. 24 Monate (Tabelle 48).

Die Leukozyten waren während der Behandlung in 47 Fällen unter Werte von $2000/\text{mm}^3$ gesunken, davon bei 7 Frauen im I.Stadium, 11 Frauen im II., 25 Frauen im III. und 4 Frauen im IV.Stadium.

Die Überlebenszeit betrug nach 6 Monaten 85%, nach 12 Monaten 48,9% und nach 18, bzw. 24 Monaten 31,9%. In 20 Fällen waren die Leukozytenwerte über $2000/\text{mm}^3$ während der Behandlung geblieben, davon bei 6 Frauen im I.Stadium, 2 Frauen im II.Stadium, 12 Frauen im III. und bei einer Frau im IV.Stadium. Nach 6 Monaten überlebten noch 75%, nach 12 Monaten 55% und nach 18, bzw. 24 Monaten noch 50% (Tabelle 49).

über lebens- zeit	Leukozyten			
	unter 2000/mm ³		über 2000/mm ³	
	Anzahl 47=100%	%	Anzahl 20=100%	%
6	40	85	15	75
12	23	48,9	11	55
18	15	31,9	10	50
24	15	31,9	10	50

Tab.49 : Überlebenszeit in Abhängigkeit der während der stationären Behandlung festgestellten Leukozytenwerte

Beim Auftreten eines Recidivs wird die Prognose schlechter. Von 22 mit einem Recidiv zytostatisch behandelten Frauen überlebten nur 5 Frauen (22,8%) gegenüber 20 Frauen (44,4%) ohne aufgetretenes Recidiv 24 Monate. In Tabelle 50 sind die Überlebenszeiten der Recidiv-Fälle dargestellt. Keine von diesen inoperablen Frauen überlebte 18 Monate, von den 13 operierten waren es immerhin 5 Frauen.

monatl. über- lebens- zeit	S t a d i u m											
	I			II			III			IV		
	op	n. op	Σ %	op	n. op	Σ %	op	n. op	Σ %	op	n. op	Σ %
6	3	-	3=100	2	1	3=100	8	5	13=100	-	3	3=100
12	2	-	2=66,6	2	-	2=66,6	6	3	9=70	-	1	1=33,3
18	-	-	-	1	-	1=33,3	4	-	4=30,8	-	-	-
24	-	-	-	1	-	1=33,3	4	-	4=30,8	-	-	-

Tab.50 : Überlebenszeit bei primär zytostatisch behandelten 22 Recidiv-Fällen

Als letztes sollen die Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Befund bei Klinikentlassung betrachtet werden, die in Tabelle 51 dargestellt sind. Von 52 entlassenen Patientinnen lebten nach 24 Monaten noch 25 Frauen (48%). Dabei lag der Anteil der ohne auffälligen Tastbefund entlassenen Frauen bei 72%, derjenigen Frauen, die einen pathologischen Tastbefund bei Klinikentlassung aufwiesen, bei 20%. Mit 8% war der Anteil der mit einem progredienten Ovarial-Tumor entlassenen Frauen an diesem Kollektiv am geringsten.

monatl. Über- lebens- zeit	Entlassungsbefund					
	x. path. Tastbef.	%	path. Tastbef.	%	fortsch. Carci- nom	%
6	23	100	17	95	10	77
12	19	82,6	9	50	6	46,1
18	18	78,3	5	29,4	2	15,2
24	18	78,3	5	29,4	2	15,2

Tab.51 : Überlebenszeit in Abhängigkeit vom klinischen Entlassungsbefund

Von den 9 Frauen ohne primäre Endoxan-Behandlung überlebten 12 Monate 4 Frauen, 3 überlebten 18 Monate und 2 Frauen 24 Monate. Die beiden letzten starben nach 31-monatiger Überlebenszeit. Sie waren operiert und ambulant mit Endoxan, in einem Fall mit Radiogold, behandelt worden. Wenn auch ein Vergleich der primär zytostatisch behandelten 67 Frauen und der nicht zytostatisch behandelten 9 Patientinnen nicht stichhaltig sein kann, so soll doch der prozentuale Anteil der Überlebenden nach 24 Monaten aufgezeigt werden, um den bestehenden Unterschied aufzuzeigen (grafische Darstellung 7).

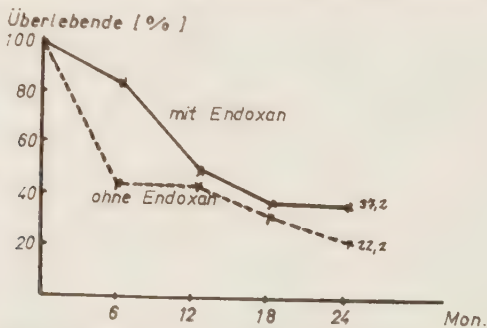


Abb.7 : Überlebenszeit der mit und der ohne Endoxan behandelten Frauen mit primärem Ovarial-Carcinom

Daraus geht hervor, dass zwar innerhalb der ersten 12 Monate ein wesentlicher Unterschied in der Absterberate zwischen den mit und den ohne Endoxan behandelten Frauen deutlich wird, der sich aber nach 12 bzw. 18 Monaten

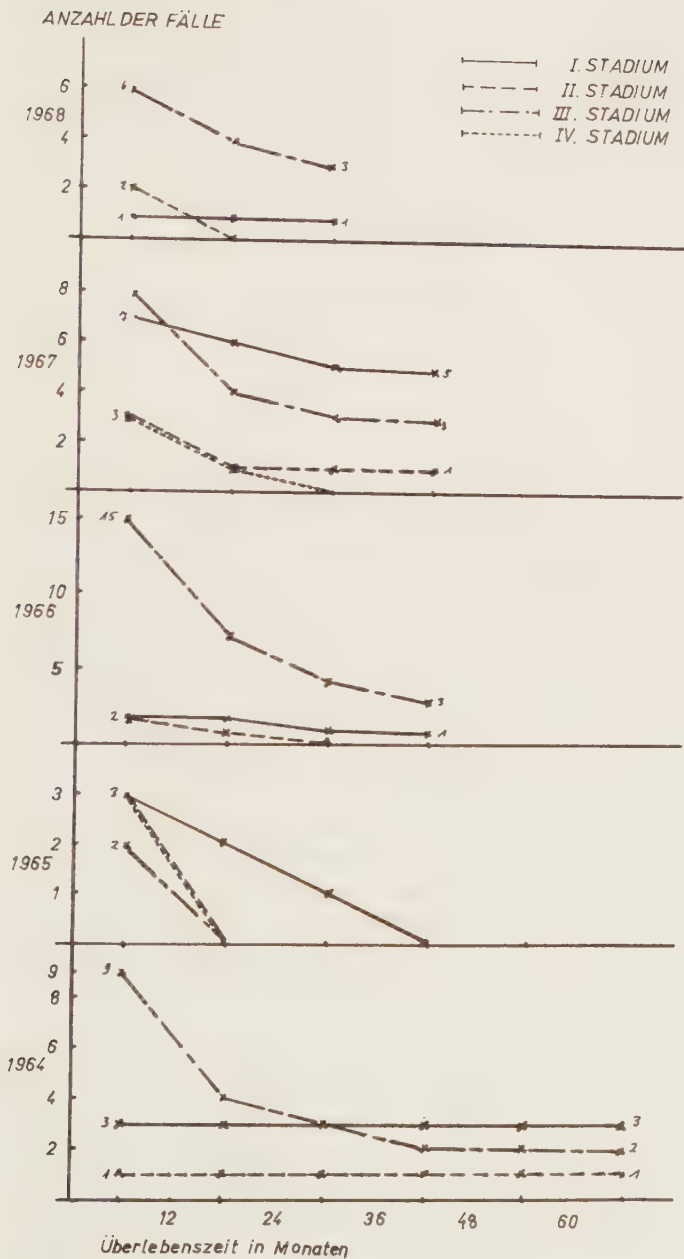


Abb.8 : Auftreten des Ovarial-Carcinoms und Überlebensrate in den einzelnen Jahren.

wieder zu verlieren scheint. Von anderer Seite wird hervor-
gehoben, dass nicht immer ein Zusammenhang zwischen anfäng-
lich guter Besserung und Länge der Überlebenszeit besteht
(51). Nach einem Ablauf von 24 Monaten ist eine erneute
Differenz der Absterberate wieder sichtbar.

In Abbildung 8 wird die Absterberate innerhalb der einzel-
nen Stadien sowie nach den Jahren des Auftretens des
Ovarial-Carcinoms grafisch dargestellt.

D i s k u s s i o n

In der Zeit vom 1.7.1964 bis zum 31.12.1968 waren 76 Patien-
tinnen wegen eines primären, histologisch gesicherten Ova-
rial-Carcinoms in klinischer Behandlung. Von diesem Gesamt-
kollektiv entfielen auf das I.Stadium 16 Fälle, auf das II.
Stadium 14 Fälle, auf das III.Stadium 40 Fälle und auf das
IV.Stadium 6 Fälle. Eine Zunahme der Häufigkeit an der Er-
krankung an Ovarial-Carcinom wurde innerhalb des genannten,
allerdings auch sehr kurzen Zeitraumes nicht beobachtet.
Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug etwa 59 Jahre,
die Altersspanne lag zwischen 34 und 77 Jahren.

Die früheste Beobachtung eines Auftretens von Ovarial-Carci-
nom im I. und II.Stadium wurde in einem Alter zwischen 30
und 40 Jahren gemacht, die des Auftretens im IV.Stadium
erst um das 55.Lebensjahr. Eine Gefährdung der Erkrankung
an Ovarial-Carcinom nimmt stark nach eingetretener Meno-
pause zu. Bei 82,9% des Gesamtkollektivs lag dieser Zeit-
punkt bereits mindestens 2 Jahre zurück, in fast 70% der
Fälle bereits 6 und mehr Jahre.

An Betracht der schlechten Prognose und der Tatsache, dass
75% aller Fälle bei Frauen über 45 Jahre auftreten, wird ei-
ne bilaterale Oophorektomie bei jeder Laparatomie einer
Frau über 45 Jahre gefordert (Gray, Barnes 24). Andere Auto-
ren (Malter (42) Rochet) verneinen diese Forderung, da sie in
grossangelegten Untersuchungen bewiesen zu haben glauben,
dass es ein gehäuftes Auftreten von Ovarial-Carcinom im Hin-
blick auf das Lebensalter nicht gibt.

Auch an der Marburger Frauenklinik wird eine generelle Entfernung beider Ovarien bei einer notwendig gewordenen Uterus-exstirpation bei Frauen über 45 Jahren abgelehnt. Einmal ist heute bekannt, dass die Ovarien noch bis ins hohe Alter Oestrogene produzieren, und dass die vorzeitige Entfernung der Ovarien zu einem vorzeitigen Alterungsprozess des Organismus führen. Zum anderen ist die Häufigkeit des Ovarial-Carcinoms nicht so gross, dass grundsätzlich alle gesunden Ovarien ab einem gewissen Alter entfernt werden müssten. Finden sich dagegen an den Ovarien alter Frauen irgendwelche Veränderungen, so werden die Ovarien bei aus anderen Gründen notwendig werdenden Unterleibsoperationen mit exstirpiert.

Aus der Geburten- und Fehlgeburtenzahl lässt sich keine Disposition erkennen, wie auch schon Maltez (42) feststellte.

33,0% der Patientinnen gaben früher gynäkologische Eingriffe an. Wieweit diese jedoch im Zusammenhang mit der jetzt vorliegenden Erkrankung an Ovarial-Carcinom zu sehen sind, bleibt offen. Symptomatisch standen allgemeine Schmerzen im Unterleib (28,6%), sowie eine Zunahme des Leibesumfanges (16,1%) im Vordergrund der Beschwerden. Als drittes häufig genanntes Symptom gelten Blutungsstörungen; bei unserem Kollektiv gaben nur 9,6% der Frauen Blutungsstörungen als Krankheitssymptom an. Nur 4 Frauen suchten sofort nach Bemerken eines der aufgeführten Symptome einen Arzt auf, 26 Frauen warteten bis zu 4 Wochen und 19 Frauen (25%) liessen einen Zeitraum von 6 und mehr Monaten vom Beginn des Bemerken von subjektiven Beschwerden vergehen, ehe ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wurde. Nur 2 Frauen - beschwerdenfrei - wurden bei einer Kontrolluntersuchung mit dem dringenden Verdacht eines malignen Tumors in die Klinik sofort eingewiesen. In 60,5% bestätigte sich ein geäusselter Verdacht eines bestehenden Ovarial-Carcinoms. Da für das Gesamtkollektiv von 76 Fällen mindestens 2 Jahre als Beobachtungszeit verstrichen und ausserdem in diesem Zeitraum 49 Frauen bereits verstorben sind, ist besonders die 2-Jahresüberlebensrate genauer analysiert worden. Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt bei dem vorgelegten Material von insgesamt 76 Patientinnen 35,5%. Die 49 innerhalb von 2 Jahren verstorbenen Frauen hatten in 42 Fällen (Gesamtzahl mit Endoxan behandelt : 67 Fälle) Endoxan und in 7 Fällen (Gesamtzahl ohne Endoxan behandelt : 9 Fälle)

kein Endoxan erhalten. Ein weiterer Grund, nur die 2-Jahres-überlebenszeit näher zu betrachten, lag darin, dass ausser den genannten 42 mit Endoxan behandelten Frauen nur noch 2 ebenfalls mit Endoxan behandelte Patientinnen zu einem späteren Zeitpunkt starben.

Nach internationaler Übereinkunft wird nur eine 5-Jahres-überlebenszeit als Heilung angesehen. Bei den in Marburg über diesen Zeitraum von 1965 und 1970 beurteilbaren 24 Fällen konnte eine 5-Jahresüberlebensrate von 25% erzielt werden. Diese 6 Frauen waren operiert und zytostatisch mit Endoxan behandelt worden; drei gehörten dem I.Stadium, eine dem II.Stadium und zwei Frauen dem III.Stadium an. Dreimal war ein papilläres Adeno-Carcinom, zweimal ein papilläres und einmal ein solides Carcinom festgestellt worden.

Maass (41) erzielte eine 5-Jahresüberlebensrate beim Ovarial-Carcinom mit der Kombination von Operation, zytostatischer Behandlung und eventuell auch noch anschliessender Nachbestrahlung von 11%. Mit Operation und zusätzlicher Bestrahlung fand Spechter (59), dass von 1944 bis 1956 von 144 Patientinnen nach 3 Jahren nur eine Frau überlebte.

Dagegen betrug die Überlebensrate ab 1957 nach Operation und zytostatischer Behandlung nach 3 Jahren bei 82 Frauen noch 30,5% und nach 5 Jahren (6 von 36 Frauen) 16,7%. Bei dem Gesamtkollektiv von 76 Fällen wurde in 46 Fällen eine Totalexstirpation durchgeführt, ausnahmsweise wurde in 2 Fällen ein Cervixstumpf belassen. In 6 von diesen 46 Fällen erfolgte eine operative Behandlung ohne anschliessende Chemotherapie. In 30 Fällen musste man sich mit einer Laparatomia explorativa begnügen. In 27 von den 30 inoperablen Fällen wurden Zytostatika allein verabreicht. In den restlichen 3 Fällen war weder eine Totalexstirpation möglich, noch erfolgte eine zytostatische Behandlung. Röntgenologische Bestrahlungen wurden in Ausnahmen durchgeführt, sind hier aber nicht berücksichtigt worden.

Die operative Therapie besteht in der Totalexstirpation des Uterus mit beiden Adnexen. Auf die Exstirpation des Uterus und der anderen Adnexe bei einseitigem Tumorbefall wird nach den Angaben in der Literatur gelegentlich verzichtet, wenn es sich um eine Patientin in fortpflanzungsfähigem Alter mit Kinderwunsch handelt. -

Allerdings gilt diese Einschränkung nur dann, wenn es sich um ein einseitiges Arrhenoblastom, ein Theca- oder Granulosazelltumor handelt (63). An der Marburger Frauenklinik wurde grundsätzlich in jedem Fall die Entfernung beider Ovarien angestrebt, da erfahrungsgemäss bei einem einseitigen Carcinom praktisch immer auch das zweite Ovar erkrankt. Im Mittelpunkt der Behandlung stand die Kombination von Operation und Chemotherapie. Die Behandlung wurde bei insgesamt 40 Fällen durchgeführt. Als Zytostatikum kam Endoxan zur Anwendung, in 4 Fällen präoperativ, in den restlichen 36 Fällen postoperativ. Nach objektiven Besserungen wird nach einem Zeitraum von 3-9 Monaten nach primär zytostatischer Behandlung oftmals eine Operationsfähigkeit beobachtet (58). Die Operation wird dann in einem symptomlosen und befundarmen Intervallstadium durchgeführt. Eine derartige second-look-Operation konnte in 4 Fällen im vorgelegten Material mit Erfolg vorgenommen werden. Eine erhöhte Komplikationsziffer der kombiniert - Operation und Chemotherapie - behandelten Patientinnen wurde gegenüber den ausschliesslich mit Endoxan behandelten Patientinnen nicht beobachtet. Die aufgetretenen Komplikationen waren in den einzelnen Gruppen ähnlicher Art. Daraus geht hervor, dass bei Anwendung von Endoxan als zusätzliche Therapie zur Operation bei bösartigen Tumoren bei den klinisch üblichen Dosen wesentliche Störungen der Wundheilung nicht zu erwarten sind. Diese Befunde wurden auch durch Karrer (29) sowie in einer grossangelegten Untersuchungsreihe (25) bestätigt.

Zur Prophylaxe der hämorrhagischen Cystitis wird empfohlen (47), das Zytostatikum nach Auftreten erster klinischer Anzeichen (Pollakisurie, Dysurie, Mikrohämaturie) abzusetzen; die Gefahr der sich wiederholenden Blasenblutung bei erneuter Gabe von Zytostatika wird dadurch aber nicht vermieden. Nach Spechter (57) sind eindeutige Beziehungen zwischen verabfolgter Gesamtdosis Endoxan und Körpergewicht mit dem Auftreten oder dem Schweregrad der Cystitis nicht zu beobachten. Auch ein Zusammenhang zwischen Cystitis und Leukopenie konnte Spechter in seinen Untersuchungen nicht feststellen. Erwartungsgemäss fand sich ein grosser Unterschied im Krankheitsverlauf der mit Endoxan behandelten Frauen in Abhängigkeit von der Operabilität des Tumors. Keine einzige der inoperablen Frauen konnte ohne pathologischen Tastbefund aus

der Klinik entlassen werden. Dagegen konnten in der Gruppe der operierten Frauen in 23 Fällen kein pathologischer Tastbefund mehr erhoben werden. Beinahe jede dritte der inoperablen Patientinnen verstarb noch in der Klinik, während nur jede achte von den operierten Frauen während des Klinikaufenthaltes ad exitum kam. Dabei zeigte sich, dass die Patientinnen, die operiert werden konnten, auch mit einem günstigeren Entlassungsbefund rechnen konnten. Dabei handelte es sich bei den operierten Frauen nicht nur um Carcinome im I. oder II. Stadium, sondern diese Gruppe enthält eine grosse Reihe Patientinnen mit einem Carcinom im III. Stadium. Auch wurde in der Gruppe der operierten Frauen im Vergleich zu den inoperablen Fällen höhere Überlebenszeiten erreicht. Während nach 6 Monaten 87,5% nach 12 Monaten 65% und nach 18, bzw. 24 Monaten noch 55% der operierten Frauen lebten, lagen diese Zahlen bei den inoperablen Frauen bei 70% nach 6 Monaten, 29,6% nach 12 Monaten und 11,1% nach 18, bzw. 24 Monaten. Der Anteil der verstorbenen Frauen war in beiden Gruppen innerhalb der ersten 12 Monate am grössten, bei den operablen Fällen jedoch mit 35% nur halb so gross wie bei den inoperablen mit rund 70%. Damit ist erneut unterstrichen, dass die Prognose beim Ovarial-Carcinom durch eine mögliche Operation wesentlich verbessert werden kann. Ähnliche Ergebnisse wurden 1966 von Davidsen und Holm (9) veröffentlicht. In ihren Untersuchungen konnten bei 43 von 141 Frauen eine sogenannte radikale Operation durchgeführt werden. In 11 Fällen wurde zusätzlich Endoxan gegeben. Diese 11 Frauen überlebten 2 Jahre. Bei 52 Frauen war die durchgeführte Operation nicht radikal; 17 von diesen Frauen erhielten Endoxan. 13 der 17 Frauen überlebten 6 Monate, 7 Frauen 12 Monate, 3 Frauen 24 Monate. 46 Frauen waren primär inoperabel. 15 von ihnen erhielten Endoxan. Nach 6 Monaten lebten 8 der 15 Frauen noch, nach 12 Monaten noch 2 und nach 24 Monaten nur noch eine Frau.

Die Behandlung mit Endoxan wurde in unserem Kollektiv bei 68 Frauen primär prä- oder postoperativ durchgeführt, eine dieser Frauen wurde ausserdem mit Radiogold behandelt. Beurteilt wurden insgesamt 67 Fälle, da die Patientin mit der zusätzlichen Radiogoldtherapie ausgeklammert wurde. 8 Frauen erhielten während der stationären Behandlung kein Endoxan.

Den Patientinnen wurden täglich 200 mg Endoxan intravenös bis zu einer angestrebten Gesamtdosis von 18 g gegeben. Die Gabe von Endoxan wurde bei einer Leukozytenzahl unter 2000/mm³ unterbrochen, bei einem Wiederanstieg der Leukozyten auf Werte um 3000-4000/mm³ fortgesetzt. Die Leukozytenkontrollen wurden vorgenommen, um Werte von 2000/mm³ und weniger möglichst nicht zu unterschreiten; eine starke Depression der Leukozyten galt primär jedoch nicht als Wirkungsindikator. Bei Ausbleiben oder nur geringer Senkung der Leukozyten wurde die tägliche Dosis Endoxan nicht erhöht. Nach etwa 8-15 Tagen trat durchschnittlich eine Senkung der Werte der weissen Blutkörperchen ein, die sich um 2000-4000/mm³ bewegte. Diese Depression war jedoch nach Absetzen von Endoxan voll reversibel. Von verschiedenen Untersuchern wurde empfohlen, bei Werten, die noch unter 1000/mm³ lagen, Retransfusionen des vorher entnommenen Kältekonservierten autologen Knochenmarks durchzuführen (6). Inzwischen hat es sich aber gezeigt, dass selbst so extrem niedrige Leukozytenwerte ohne Retransfusion sich wieder erholen und die Leukozytenwerte innerhalb einer relativ kurzen Zeit ansteigen. Die Indikationsstellung für eine Retransfusion autologen Knochenmarks sollte sehr streng sein. Sie wird heute eigentlich nur noch vorgenommen, wenn es trotz Gabe von Kortikosteroiden zu einem weiteren Absinken der Leukozyten kommt und das Sternalmark keine Granulopoese mehr erkennen lässt.

Nach Abschluss initialer intravenösen Endoxangabe wurde die Therapie mit Endoxan oral mit Tagesgesamtdosen von 150-200 mg Endoxan fortgeführt über einen Zeitraum von möglichst zwei Jahren.

Die Dauerbehandlung (200 mg intravenös/die) mit Endoxan wurde schon seit Beginn der Endoxanbehandlung um das Jahr 1958 angewandt (39). Sie hat sich in den vergangenen Jahren nur geringfügig geändert, zumal niedrigere Dosen Endoxan therapieresistente Tumoren erzeugen sollen (40). Andere Untersucher begnügen sich mit einer intravenösen Gesamtdosis Endoxan von 6 g, maximal 12 g. In Marburg wurde eine intravenöse Gesamtdosis Endoxan von 18 g angestrebt aus der Vorstellung heraus, dass dadurch eine bessere Beeinflussung des Tumors insbesondere bei weiter fortgeschrittenen Stadien

erzielt werden könnte. Diese höhere Dosis hatte allerdings den Nachteil einer längeren Hospitalisierung der Patientinnen und auch gelegentlich die Verstärkung mancher Nebenwirkungen.

Die Gesamtdosis von 18 g erhielten 32 (48%) der 67 Frauen; von den übrigen 35 Frauen erhielten 22 Frauen (32,8%) weniger als 12 g und 13 Frauen (19,2%) 12-17 g intravenös. Dabei zeigte es sich, wer länger Endoxan intravenös erhielt - also primär länger überlebte, unabhängig von der Operabilität des Tumors - konnte mit einem günstigeren Entlassungsbefund rechnen. Auch die Überlebenszeit war besonders innerhalb des ersten Jahres günstiger, je grösser die intravenöse Gesamtdosis von Endoxan war. So überlebten in der Gruppe mit der Gesamtdosis 18 g von 32 Frauen nach 6 Monaten noch 31 (96,9%), nach 12 Monaten 17 Frauen (53,1%) und nach 18, bzw. 24 Monaten 11 Frauen (34,4%). In der Gruppe mit der Gesamtdosis zwischen 12 - 17 g Endoxan überlebten von 13 Frauen nach 6 Monaten 10 (69,9%), nach 12 Monaten 6 Frauen (46,2%) und nach 18, bzw. 24 Monaten 5 Frauen (38,4%). In der Gruppe mit der Gesamtdosis von weniger als 12 g Endoxan lebten nach 6 Monaten von 22 Frauen nur noch 14 Frauen (63,8%), nach 12 Monaten 11 Frauen (50,0%) und nach 18, bzw. 24 Monaten 9 Frauen (40,8%). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die 40,8% nur Frauen aus dem I. Stadium bildeten, denen auf Grund des guten Befindens nicht die angestrebte Gesamtdosis von 18 g intravenös gegeben worden war (vergl. Tabelle 47).

Die Verträglichkeit von Endoxan war in 58 Fällen als gut zu bezeichnen. Nur bei einer Patientin musste die Behandlung wegen nicht stillbaren Erbrechens abgebrochen werden. In 17 Fällen (25,4%) wurde Endoxan in der Dosis 200 mg/die intravenös toleriert, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich wurde. Die durchschnittliche Gesamtdosis von Endoxan lag bei 14 g. Von den Nebenwirkungen stand die Leukopenie im Vordergrund. Sie ist stärker, wenn die Chemotherapie mit der Strahlentherapie kombiniert wird (Käsmeyer und Kottmeier 37). Jedoch ist sie in allen Fällen voll reversibel; bisher wurde durch das Eintreten einer eventuell vorhandenen Agranulozytose noch kein Todesfall beobachtet. Von den übrigen Nebenerscheinungen, die jedoch therapeutisch

beeinflussbar sind, wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit (30), wurde subjektiv am unangenehmsten der Haarausfall empfunden. Stärkerer Haarausfall wurde in rund 21% der Fälle beim vorliegenden Kollektiv beobachtet, der sich jedoch auch bei weiterer Gabe von Endoxan als reversibel erwies. Eine lineare Abhängigkeit von der Gesamtdosis Endoxan war jedoch dabei nicht feststellbar (vergl. Fichtner, Gregel 14). Die Form dieses medikamentös bedingten Haarausfalls wurde besonders eingehend untersucht (Braun-Falco, u.a. 7,27). Danach liegt die Schwelle bei einer Gesamtdosis Endoxan von 3-6 g. Es ist jedoch genau genommen kaum berechtigt, die Zytostatika-Alopecie als eine Arzneimittelnebenwirkung zu betrachten, weil der Haarausfall unter der Therapie mit Endoxan nur Ausdruck einer zytostatischen Wirkung ist (keine spezifische Wirkung auf den Haarfollikel), die ebenso wie an den Tumorzellen auch an den Zellen der Matrix angreift, da diese eine ähnliche hohe Teilungsrate aufweisen. Diese wird mit etwa dem Fünffachen der Teilungsgeschwindigkeit von Epidermiszellen angegeben.

Es gibt Untersuchungen (34), nach denen Kortikosteroide die Häufigkeit und die Intensität des Haarausfalls bei einer Endoxantherapie herabzusetzen vermögen. Darin mag es eventuell begründet sein, dass der Haarausfall im Gegensatz zu Angaben anderer Autoren sich nicht so stark bemerkbar machte, da die meisten Patientinnen zusätzlich Kortikosteroide bekommen hatten. Von den 14 Frauen (21%), die über stärkeren Haarausfall klagten, waren 5 Frauen mit Kortikosteroiden und 9 Frauen ohne Kortikosteroide zusätzlich behandelt worden.

Bei den objektiven Besserungen kam es zu einer Verkleinerung oder zu einem Verschwinden des Tumors und seiner Metastasen, weiterhin zu einer Rückbildung des Pleuraergusses und des Ascites, der in durchschnittlich 25 - 35% der Fälle beim Ovarial-Carcinom bestehen soll. Bei unseren untersuchten Fällen lag der Anteil bei 35,5%. In einer Untersuchungsreihe (49) wurde nachgewiesen, dass die 5-Jahresheilung allerdings unabhängig von der Tatsache war, ob ein Ascites das bestehende Ovarial-Carcinom begleitete oder nicht.

Eine objektive Besserung konnte bei 29 zytostatisch behandelten Patientinnen (43,3%) festgestellt werden. Von diesen leben 11 Frauen bereits länger als 2 Jahre, 4 bereits länger als 3 Jahre und 6 bereits länger als 5 Jahre. Die übrigen 8 Frauen sind nach durchschnittlich 17 Monaten verstorben. 25 Frauen (37,4%) konnten nur mit unverändertem Befund oder progredientem Verlauf ihrer Erkrankung nach Hause entlassen werden. 13 der 67 mit Endoxan behandelten Frauen (19,3%) starben während des Klinikaufenthaltes. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Beck und Boyes (1), bei denen 62 von 126 Patientinnen mit einer objektiven Besserung reagierten. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug hier 20 Monate, 25 mit Endoxan behandelte Patientinnen (37,4%) konnten nur mit unverändertem oder progredientem Befund nach Hause entlassen werden. Von ihnen leben nur noch 2 Patientinnen länger als 2 Jahre, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug bei diesen Frauen 11 Monate.

Bemerkenswert ist, dass viele Frauen subjektiv ihren Zustand nach der Endoxanbehandlung weit günstiger empfanden als er dem objektiven Befund entsprach. Nur eine Frau gab an, ihr Zustand hätte sich weiter verschlechtert. Die empfundenen Besserungen bestanden in einer Hebung des Allgemeinbefindens, dem Nachlassen der Schmerzen, einer Appetitfreudigkeit, einer Gewichtszunahme und in der Stärkung des Lebenswillens. Oftmals werden auch, um diese Effekte noch weiter zu stärken, Kombinationen mit Roborantien, Antianämika, Vitaminen oder Phenothiazine vorgeschlagen (8). Zusätzlich zum Endoxan erhielten unsere Patientinnen Kortikosteroide und Hormone verabreicht. Als Kortikosteroide wurden ausschliesslich Decortin und Decortin H in Mengen von 15-30 mg/die bei 49 Patientinnen zum Teil mit Unterbrechungen appliziert.

Eine genügende Wirksamkeit von Endoxan auf den Tumor soll erreicht sein, wenn die Leukozyten zu sinken beginnen. Dabei spielt es keine entscheidende Rolle, ob die Werte extrem niedrig etwa bis auf $500/\text{mm}^3$ gefallen sind oder ob eine Senkung auf Werte um $2000/\text{mm}^3$ erfolgt ist. Mit der Gabe von Kortikosteroiden wurde nun der Versuch unternommen, eine frühzeitig erfolgende Depression der Leukozyten abzuschwächen, eine mögliche Unterbrechung der Behandlung mit Endoxan durch ein zu tiefes Absinken der Leukozyten

zu verhindern und niedrige Leukozytenwerte wieder zu normalisieren. Hierzu ist zu bemerken, dass es noch keine zuverlässigen statistischen Untersuchungen gibt, ob Kortikosteroide in äquivalenten Dosen zwischen 15 - 30 mg/die bei einer Dauerbehandlung, die Depression der Leukozyten abzuschwächen vermögen. Nakayama (48) empfiehlt, grundsätzlich keine Behandlung mit Kortikosteroiden durchzuführen, da durch kurzfristige Leukopenien keine Nachteile zu erwarten sind.

Die erhofften Erwartungen in der zusätzlichen zur zytostatischen Therapie eingesetzten Gabe von Kortikosteroiden sind bei der Berücksichtigung verschiedener tierexperimenteller Untersuchungen nach Meinung einiger Autoren unberechtigt. Er (17) konnte zeigen, dass es bei einer kombinierten Anwendung von Endoxan und Prednisolon beim Kaninchen zu einer erheblichen Verstärkung der Nebenwirkung beider Medikamente kommt, sowohl auf das Knochenmark als auch besonders auf die Leber. Von einer "Markstimulierung" durch Prednisolon oder von einer Beseitigung hämopoetischer Effekte bei gleichzeitiger Gabe von Zytostatika kann nach seiner Ansicht nicht die Rede sein. Auch hatte Fleischer 1963 darauf hingewiesen (15), dass er in intravitalen und postmortalen zytologischen Untersuchungen am Knochenmark und peripherem Blut von Kaninchen sogar die toxische Wirkung von Endoxan bei längeren Gaben von Prednisolon stark vermehrt festgestellt hatte. Auch Gerhartz (21) warnt vor einer kritiklosen Kombinationstherapie von Endoxan und Kortikosteroiden, besonders im Hinblick auf Lebensveränderungen. Der leukopenische Effekt von Endoxan ist sehr gut reversibel. Bei einer zusätzlichen Gabe von Prednisolon lässt sich nach Fleischer (16) kaum jemals sagen, ob hier eine zusätzliche Wirkung erzielt wurde oder wie weit der Wiederanstieg der Leukozyten auf der spontanen Reversibilität nach Absetzen von Endoxan beruhte.

Jedoch sollte man die gewisse euphorisierende Wirkung, eventuell auch die unterdrückende Wirkung bei vorliegender allergischer Bereitschaft nicht ganz bei dem Einsatz einer zusätzlichen Kortikosteroid-Therapie unberücksichtigt lassen. In welchen Mechanismus die Kortikosteroide letztlich eingreifen und welche möglichen günstigen Einflüsse sie dabei ausüben vermögen, werden wohl erst spä-

tere Untersuchungen - wenn überhaupt - ergeben können. Andere Autoren versuchen durch Gabe eines stoffwechselarmen Kälberblutextraktes (18) oder auch von Magnesium-flavon-chelat (19) positive Wirkungen auf die durch Cyclophosphamide induzierte Leukopenie zu erreichen. Bisher konnten jedoch statistisch sichere Ergebnisse nicht erbracht werden. Es interessiert nicht so sehr die Änderung des Leukozytenwertes als solche, als vielmehr die Geschwindigkeit, mit der sich die Änderung der Werte in einer bestimmten Zeit vollzieht. Ein protektiver Effekt eines Medikamentes würde sich dann in einer Verzögerung des Abfalles bzw. in einer Beschleunigung des Wiederanstieges äussern können. Bisher konnte keine befriedigende Lösung dieses Problems erzielt werden. Eine Kombination von Endoxan mit Anabolika scheint dagegen aussichtsreicher zu sein. Im vorliegenden Material wurde eine derartige Kombination in 39 Fällen mit einem mindestens 3-wöchigen Abstand - jeweils 250 mg Testoviron-Depot - gegeben.

Es ist bekannt, dass hohe Dosen erforderlich sind, damit eine solche Behandlung zu einer Besserung des Zustandes der einzelnen Patientin oder zu Rückbildung des Tumors führen kann. Es hat sich gezeigt, (3), dass bei einer Kombination von Endoxan (200 mg iv/die) mit niedrigeren Anabolika-Dosen (25 mg alle 3 Wochen) praktisch keine Unterschiede zu den ausschliesslich mit Endoxan behandelten Patientinnen zu sehen war. Dagegen kam es bei einer Kombination mit hohen Anabolikum-Dosen (25 mg alle 10 Tage) zu einem selteneren und verlangsamten Absinken der Leukozyten, wobei der Wiederanstieg aber auch verzögert war.

Der Nachteil der Androgene, mit zum Teil starken Virilisierungerscheinungen, soll durch die Gabe von Anabolika weitgehend vermieden werden. Nach grösseren Gesamtdosen und längerer Behandlungszeit sind diese jedoch bei der Anwendung dieser Medikamente ebenfalls nicht zu vermeiden (38).

Die bei uns durchgeführte Zusatztherapie umfasste:

1. Gabe von Kortikosteroiden bei 49 (73%) von 67 mit Endoxan behandelten Frauen
2. Gabe von Testoviron-Depot bei 39 (58%) der zytostatisch behandelten Frauen.
6 Frauen erhielten Testoviron-Depot ohne Kortikosteroide
3. Gabe von Kortikosteroiden und Testoviron-Depot in 33 von obigen 49 Fällen

4. keine Gabe von Kortikosteroiden oder
Testoviron-Depot bei 12 mit Endoxan
behandelten Frauen

Demnach erhielten 49 Patientinnen sowohl Endoxan als auch Kortikosteroide (Gruppe 1) und Endoxan ohne Kortikosteroide 18 Patientinnen (Gruppe 2). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die beiden Gruppen in ihrer Zusammensetzung gemäss der Stadieneinteilung unterschiedlich sind.

In Gruppe 1 sind alle 4 Stadien vertreten, in Gruppe 2 jedoch das Stadium IV nicht und die Stadien I und II prozentual stärker als in Gruppe 1.

Folgende Aussagen lassen sich machen:

a) Die Endoxanbehandlung brauchte in Gruppe 1 in 11 Fällen (22,5%) in Gruppe 2 in 6 Fällen (33,3%) nicht unterbrochen zu werden.

b) Die durchschnittliche Gesamtdosis Endoxan betrug in Gruppe 1 14,5 g, in Gruppe 2 nur 9 g.

c) Die durchschnittlichen Werte der Leukozyten unterschieden sich in beiden Gruppen während der Endoxanbehandlung nur geringfügig, ohne dass daraus Rückschlüsse gezogen werden konnten.

Die durchschnittlichen Leukozytenwerte waren von der applizierten Gesamtdosis Endoxan unabhängig. Bei 15 Frauen wurde ein extrem tiefes Absinken der Leukozyten bis auf Werte unter $1000/\text{mm}^3$ beobachtet.

In 47 Fällen waren die Leukozyten während der Endoxanbehandlung auf Werte unter $2000/\text{mm}^3$ gesunken. Die Überlebenszeit der 47 Frauen betrug nach 6 Monaten 85%, nach 12 Monaten 48,9%, nach 18, bzw. 24 Monaten 31,9%.

In 20 Fällen waren die Leukozyten über $2000/\text{mm}^3$ geblieben, davon überlebten nach 6 Monaten 75%, nach 12 Monaten 55% und nach 18, bzw. 24 Monaten noch 50%. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass bei diesen 20 Fällen eben keine Frau dem IV. Stadium angehörte.

d) Ohne auffälligen Tastbefund konnten in der Gruppe 1 16 Frauen (32,7%), 14 Frauen (29%) mit einem pathologischen Tastbefund und 12 Frauen (24,9%) mit einem fortschreitenden Tumorwachstum entlassen werden. 7 Frauen (13,4%) starben während des Klinikaufenthaltes.

In der Gruppe 2 konnten 7 Frauen (38,9%) ohne, 5 Frauen (27,7%) mit einem auffälligen Tastbefund, 1 Frau mit einem progredienten Tumor entlassen werden. 5 Frauen (27,7%) starben bereits in der Klinik.

- e) In Gruppe 1 überlebten 85,6% 6 Monate, 49,0% 12 Monate, 36,7% 18, bzw. 24 Monate. In Gruppe 2 überlebten 66,6% 6 Monate, 50,0% 12 Monate, 33,3% 18, bzw. 24 Monate. Diese Unterschiede gewinnen auf Grund der kleinen Zahl von Fällen an Gewicht, wenn man die Stadien-Anteile in beiden Kollektiven betrachtet. Es scheint aber vornehmlich ein initialer Effekt zu bestehen, da die Zahlen sich nach 2 Jahren wieder angleichen.

Von dem Gesamtkollektiv von 76 Fällen mussten 23 Frauen (30,3%) - überwiegend dem III.Stadium zugehörig - nach einer mehr oder wenig längeren Zeit erneut in die Klinik eingewiesen werden. Eine zweite stationäre Dauerbehandlung wurde bei dem Verdacht oder der Diagnose des Auftretens eines Recidivs erforderlich. Inwieweit die Patientinnen in der dazwischen gelegenen Zeit konsequent mit Endoxan weiterbehandelt worden sind, oder Endoxan regelmässig eingenommen haben, konnte nur in wenigen Fällen geklärt werden. In 3 Fällen war die orale Endoxanbehandlung sicherlich unter- oder abgebrochen worden wegen eines scheinbar guten Allgemeinzustandes der jeweiligen Patientin. Die Folgen eines schnellen, jetzt nicht mehr zu beeinflussenden Recidivs wären vielleicht vermeidbar gewesen. Da nur mit einer Ausnahme alle Recidive innerhalb von 24 Monaten nach der Klinikentlassung aufgetreten sind, muss die orale Weiterführung von Endoxan konsequent für eine Mindestzeit von 2 Jahren gefordert werden.(50). Von den meisten Autoren wird jedoch eine lebenslange orale Endoxaneinnahme verlangt, da die auftretenden Recidive meist nicht mehr beherrscht werden können (45).

Der klinikfreie Zeitraum wurde durchschnittlich mit fortgeschrittenerem Stadium geringer. Im I.Stadium betrug er noch 6-7 Monate, ging dann über 5 Monate im II. und 5 Monate im III.Stadium auf 2-3 Monate im IV.Stadium zurück.

Bei der Behandlung mit Endoxan wurde in 19 Fällen eine konventionelle Dauerbehandlung, in 2 Fällen eine hochdosierte

Stoßtherapie (1000 mg/Stoß) konsequent durchgeführt. Keine Patientin erhielt die Gesamtmenge von 18 g, die Spanne bewegte sich zwischen 2 und 14 g Endoxan. Ein Vergleich der beiden Applikationsformen konnte wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht unternommen werden.

Während bei der Therapie des Ovarial-Carcinoms seit den letzten 10 Jahren die zytostatische Behandlung unbestritten eine entscheidende Rolle spielt und grosse Erfolge aufweist (43), so gehen heute die Meinungen darüber weit auseinander, ob der bisherigen konventionellen Dauerbehandlung von Endoxan die Stoßtherapie mit hochdosierten Einzelstößen vorzuziehen ist. Die Stoßtherapie scheint folgende Vorteile zu haben:

Nach Kässmeyer und Kottmeier (37) hat es sich als günstig erwiesen, dass den Patientinnen häufige Injektionen erspart bleiben. Mit dieser Therapieform ist es schon möglich, nach 2 - 3 Wochen eine Beurteilung des Cyclophosphamideffektes zu machen. Ein positiver Effekt zeigt sich häufig bereits nach dem ersten, spätestens nach dem zweiten Stoß. Bei negativem oder ausbleibendem Effekt kann somit auf eine weitere vergebliche und für den einzelnen Patienten nicht risikofreie Cyclophosphamidbehandlung verzichtet werden. Diese Vorteile werden immer wieder auch von anderen Autoren bestätigt. Nach Waelsch, Schmidt (61) stellen die bekannten unerwünschten Nebenwirkungen, die nur kurzdauernd auftreten, kein Gegenargument bei der üblichen Stoßtherapie von 20-30 mg/kg-Körpergewicht Endoxan dar. Die allgemeine Ansicht, dass die Zahl von 2000 Leukozyten/mm³ im Blut nicht unterschritten werden sollte, ist insofern nach den Autoren nicht auf die Stoßtherapie übertragbar, da auch die Depression hier zwar stärker, aber dafür auch nur kurzzeitiger anhalten. Von anderer Seite (44) wird besonders auf die antibiotische Infektionsprophylaxe hingewiesen, da eine Infektionsgefahr während der extrem niedrigen Leukozytenwerte von 500/mm³ besonders droht.

Sicherlich werden alle diese Aussagen ihre Berechtigung besitzen, dennoch stimmt es bedenklich, die Stoßtherapie bedinglos der konventionellen Dauertherapie vorziehen zu wollen, wenn andere Autoren berichten, dass von allen malignen Tumoren nur einige Bronchial-Carcinome nach Stoßdosen mit objektiver Besserung reagierten, während sonst

die Ergebnisse unbefriedigend ausfielen (26). Dieses Ergebnis kommt auch zum Ausdruck bei der Beurteilung einer Untersuchungsreihe von Bock, Allner, Gross (4). Bei einem Vergleich der Überlebenszeiten zwischen beiden Behandlungsformen ergab sich eine Überlegenheit der konventionellen Dosierung - ausser beim Bronchial-Carcinom. Nach den Verfassern verursachten Stoßdosen im Vergleich zur Dauerbehandlung mehr subjektive Beschwerden. Die auftretende Leukopenie ist zwar ein Indiz für die Wirksamkeit des Zytostakums, aber ihr verstärktes Ausmass bei der Stoßtherapie ist keine Gewähr für einen verstärkten Erfolg am Tumor. Auch Gebhardt und Becher (20) fassen ihre Untersuchungsergebnisse dahingehend zusammen, dass die Endoxan-Therapie in Form von Stössen der Behandlung in Form kleiner Einzeldosen nicht als überlegen angesehen werden kann.

Abschliessend sei noch bemerkt, dass Druckrey (11) 1963 feststellte, dass "verzettelte" Gaben täglich kleiner Dosen von Endoxan nicht nur unwirksam und wegen der starken toxischen Kumulation gefährlich seien, sondern auch eine zunehmende Resistenz erzeugen.

Versuche haben gezeigt, dass diese für jede unzureichende Dosierung zutrifft, auch bei der Stoßtherapie. 1967 wurde beschrieben (64), dass eine unter konventioneller Behandlung von Endoxan auftretende Tumorresistenz nur ein scheinbares Phänomen ist und sich grundsätzlich durch hohe Dosen von Endoxan wieder durchbrechen lässt. Vielleicht wurde damit ein Weg angedeutet, auch resistent gewordene Tumoren noch erfolgreich zu bekämpfen.

Der Entlassungsbefund dieses Kollektivs spiegelt deutlich die Tatsache wider, dass die Prognose beim Auftreten eines Recidivs ausserordentlich ungünstig wird. Nur bei 2 Frauen konnte bei der Entlassung keine Tumoraktivität mehr nachgewiesen werden, während 10 Frauen noch während der klinischen Behandlungszeit starben. Auch in der Überlebenszeit wird die schlechte Prognose bei Auftreten eines Recidivs deutlich. Von 22 mit einem Recidiv zytostatisch behandelten überlebten nur 5 Frauen (22,8%) gegenüber 20 Frauen (44,4%) ohne Recidiv 24 Monate. Die erheblich schlechte Prognose liegt vor allem darin begründet, dass ein Tumor trotz Weitergabe von Zytostatika sich nicht mehr

beeinflussen lässt, wenn es erst zu ausgeprägten Recidiven gekommen ist. So ist eine durchgeführte Recidivprophylaxe von außerordentlicher Bedeutung. Vorgeschlagen wurden Kombinationen von Zytostatika, so etwa Trenimon und Endoxan oder Methotrexat und Endoxan. Nach Kepp (32) sind besonders gut abgrenzbare Rest- und Recidivtumoren für eine Behandlung mit Röntgenstrahlen geeignet. Anzustreben ist dabei eine Herddosis von etwa 4000-6000 R. Wenn auch ermutigende Ergebnisse schon vereinzelt erzielt worden sind, so gibt es zur Zeit noch keine ausgedehnten Untersuchungsreihen und damit keine am günstigsten anzusehende Recidivprophylaxe.

Ein Ovarial-Carcinom soll besser auf die Endoxan-Behandlung ansprechen, je anaplastischer der Tumor ist (Duthie, 1964); andere Autoren (Pfleiderer, 1967, Kepp, 1968) vertreten die Ansicht, daß mucinöse und endometroide Carcinome wesentlich günstiger als undifferenzierte zu beeinflussen sind. Dabei wird eingeräumt, daß gerade diese histologischen Typen sich mehr auf das Stadium I und II beschränken und dadurch eventuell bessere Ergebnisse erzielt werden konnten. Die histologische Untersuchung wurde im vorgelegten Material durch das Pathologische Institut der Universität in Marburg durchgeführt. Dabei benutzte man eine histologische Klassifizierung, die nicht mit der heute geltenden Einteilung übereinstimmt, so daß ein Vergleich mit anderen Ergebnissen nicht erfolgen konnte. Man unterteilte in ein undifferenziertes, solides, papilläres, papilläres Adeno- und in ein reines Adeno-Carcinom sowie in ein malignen Granulosazelltumor.

Lagen schon beim Entlassungsbefund die ungünstigsten Ergebnisse beim undifferenzierten Carcinom vor (von 5 Frauen konnte keine ohne pathologischen Tastbefund entlassen werden), so waren auch die Überlebenszeiten am kürzesten. 40% der Frauen überlebten 6 Monate, keine Frau jedoch 12 Monate. Beim soliden Carcinom konnten nur 3 von 13 Frauen mit einem Rückgang des Tumors entlassen werden. Von ihnen überlebten 77% 6 Monate, 38,5% 12 Monate und nur 23% 18 bzw. 24 Monate.

Wesentlich bessere Ergebnisse wurden beim Vorliegen eines papillären Carcinoms erzielt. Von 11 Frauen konnten 5 Frauen

mit einem deutlichen Rückgang des Tumors entlassen werden. Die Überlebenszeiten betrugen nach 6 Monaten 81,8%, nach 12 Monaten 54,5% und nach 18, bzw. 24 Monaten 36,3%.

Die günstigste Prognose ergab sich beim papillären Adeno- und beim reinen Adeno-Carcinom, wie auch andere Untersucher feststellten (2). Beim papillären Adeno-Carcinom konnte ein Rückgang des Tumors bei 17 von 23 Frauen erreicht werden. 6 Monate wurden von 87%, 12 Monate von 60,8%, 18, bzw. 24 Monate von 43,5% der 23 Frauen überlebt. Beim Adeno-Carcinom konnte bei 8 von 12 Frauen ein Rückgang des Tumors festgestellt werden. Von den 12 Frauen überlebten 6 Monate 91,6%, 12 Monate 66,6% und 18, bzw. 24 Monate noch 50%. Das bedeutet, dass ein differenzierter Tumor wesentlich besser zu beeinflussen war als ein undifferenzierter oder solider Typ des Ovarial-Carcinoms.

Von 76 Fällen mit Ovarial-Carcinom erhielten 8 Frauen kein Endoxan, eine Frau zum Endoxan zusätzlich Radiogold. Die klinische Aufenthaltsdauer betrug bei diesen Patientinnen meist nur 1-2 Monate. Eine Operation konnte in 6 Fällen, in 3 Fällen nur eine Laparatomia explorativa erfolgen. Eine regelrechte Therapie konnte nur in 3 Fällen erfolgen, da die Frauen verstarben oder vorzeitig auf eigenen Wunsch die Klinik verliessen. 6 und 12 Monate überlebten von diesen 9 Patientinnen 4 Frauen, 18 Monate 3 Frauen und 24 Monate 2 Frauen. Diese starben nach 31-monatiger Überlebenszeit. Sie entstammten dem I.Stadium, waren operiert, mit Radiogold und ambulant mit Endoxan behandelt worden. Eine Gegenüberstellung der mit Endoxan intravenös behandelten Frauen konnte wegen der geringen Zahl keine Rückschlüsse erlauben.

Wenn auch keineswegs endgültige Heilungen erzielt werden können, so stellen doch eindeutige Lebensverlängerungen Faktoren dar, die ihre Beachtung finden müssen. Objektiv werden vielfach vorübergehende partielle Rückbildungen der Fernmetastasen und vor allem eine Reduktion in der Ascitesbildung erreicht. Die zum Teil erhebliche Schmerzlinderung macht sich besonders in den wenigen Gaben von Analgetika oder Narkotika bemerkbar, die Besserung des allgemeinen Befindens wird in der Steigerung der Leistungsfähigkeit sichtbar. Hierdurch konnten die meisten Patientinnen in ambulante

oder hausärztliche Weiterbehandlung entlassen werden.

Die einzelnen Therapievorschläge liegen beim Ovarial-Carcinom bei den einzelnen Autoren zwar zum Teil weit auseinander, doch hat es den Anschein, als ob die medikamentöse Zusatztherapie mit Zytostatika in Kombination mit einer therapeutischen Operation einen wirklichen Fortschritt bedeutet.

Bleiben auch viele Fragen noch unbeantwortet, so ist es insgesamt doch nützlicher, sich zunächst auf ein Behandlungsschema zu beschränken und dieses konsequent durchzuführen, um dann mit zunehmender Erfahrung etwaige Abwandlungen vorzunehmen.

Literaturangaben

1. Beck, K.E., Boyes, D.A.: Cyclophosphamid-Therapie von 126 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarial-Carcinom. Canad. Med. Ass. J. 98 (1968), 539-541.
2. Behrens, H.: Erfahrungen bei der Behandlung fortgeschrittener Genital-Karzinome mit zytostatischen Mitteln. Ther. Gegenwart 102 (1963), 1189-1202.
3. Biedermann, C.O., Obolensky, W., u.a.: Zusätzliche anabolische Therapie mit dem Ziel, das Abfallen der Leukozyten im Blut bei antimitotischer Therapie zu verhuten. Ther. Umsch. 23 (1966), 509-515.
4. Bock, H.E., Allner, R., Gross, R.: Vorteile und Nachteile der hochdosierten chemotherapeutischen Stobehandlung von bösartigen Geschwulstbildungen. Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967), 641-646.
5. Bock, A., Stolzenberger, H.: Uberraschende Ergebnisse einer "Second-Look-Operation" nach Trenimon-Behandlung eines metastasierenden doppelseitigen Ovarialkarzinoms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963), 720-728.
6. Boeckl, O., Karrer, K., u.a.: Methodik der autologen Knochenmarkstransplantation bei forcierter zytostatischer Therapie. Wien. Klin. Wschr. 75 (1963), 349-353.
7. Braun-Falco, O.: Klinik und Pathomechanismus der Endoxan-Alopezie als Beitrag zum Wesen zytostatischer Alopezien. Arch. klin. u. exper. Dermatol. 212 (1960), 194-216.
8. Burkert, H.: Kombination von Endoxan mit anderen Medikamenten. 2. Symposium über Zytostatika in Utrecht/ Nldl. 20.3.1965, 27-29.

9. Davidsen, P.C.B., Holm, B.: Behandlung des Ovarialkarzinoms mit Endoxan im Vergleich mit unbehandelten Kontrollen, Nordisk Medicin 75 (1966), 366-367.
10. Druckrey, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie maligner Tumoren aus experimenteller Sicht. Regensb.Ärztl.Fortb. 8 (1965), 257-261.
11. Druckrey, H., u.a.: Experimentelle Beiträge zum Dosisproblem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan. Dtsch.Med.Wschr. 88 (1963), 651-663 und 715-721.
12. Druckrey, H.: Krebs-Chemotherapie. South African Cancer Bulletin 11 (1967), 40-56.
13. Dvorák, A., Spirová, S.: Bericht über die Behandlung des fortgeschrittenen Ovarial-Krebses mit den Präparaten Endoxan (Asta) und Zyklophosphamid. Zentralblatt für Gynekologie, vol. 89 (1967), 940-945.
14. Fichtner, H.J., Gregel, A.: Zusätzliche zytostatische Behandlung bei 290 Patienten mit malignen Geschwülsten. Med.Welt 1962, 2457-2463.
15. Fleischer, J.: Die Wirkung längerer Gaben von Prednisolon und Endoxan auf das Knochenmark des Kaninchens. Folia haemat., Neue Folge 7 (1963), 323-347.
16. Fleischer, J.: Wirken längere Prednisolongaben Knochenmarkstimulierend? Med.Welt 1964, 919-922.
17. Fleischer, J., Riedel, H.: Histologische Organveränderungen beim Kaninchen nach Gaben von Prednisolon und Endoxan. Folia haemat. 82 (1964), 23-39.
18. Fritzsche, D., Rietschel, H.-G.: Problematik der Leukopenie als Nebenwirkung der intravenösen Langzeitbehandlung maligner Tumoren und Leukosen mit Endoxan. Med.Klin. 57 (1962), 1485-1489.
19. Gary-Bobo, J., u.a.: Die Magnesium-Chelate der Flavonoide bei der Behandlung bösartiger Tumoren mit Cyclophosphamid (Bericht über 100 klinische Fälle). Presse Méd. 71 (1963), 865-866.
20. Gebhardt, K.H., Becher, R.: Erfahrungen mit der Endoxan-Stoßtherapie maligner Tumoren. Med.welt 17 (1966), 973-976.
21. Gerhartz, R.: Hepatotoxic side-effects in cytostatic therapy. Arzneimittelforschung, vol. 11 (1961) 191-194.
22. Gibson, J.E., Becker, B.A.: Die Teratogenität von Cyclophosphamid bei der Maus. Cancer Research 28 (1968), 475-480.
23. Graham, J.B., Schueller, E.F.: Preclinical detection of ovarian cancer. Cancer, Phil., vol. 17 (1964) 1414-1432.
24. Gray, L.A., Barnes, M.L.: Carcinoma of the ovary-report of 106 cases. 2. Pathology, clinical cause, treatment American surgeon, vol. 159 (1964), 279-290.-
25. Griesser, G., Müller, O., u.a.: Zytostatische Behandlung und Wundheilung. Arch.clin.Chir. 308 (1964), 100-107.

26. Helbig, W., Mühl, H.: Ergebnisse der Cyclophosphamidtherapie bei Einzel- und Stoßdosierung. *Zschr. inn. Med.* 22 (1967), 811-814.
27. Herzberg, J.: Untersuchungen bei Endoxan-Alopezien. *Arch. klin. exp. Derm.* 227 (1966), 452.
28. Hesseltine, H.C., Smith, R.L.: Ovarian malignancy. *Amer. J. Obst. Gynec.* vol. 72 (1956), 1326-1334.
29. Karrer, K.: Zytostatika und Wundheilung. III. Internat. Kongr. Chemother. 22.-27. 7. 1963 Stuttgart, Verhandl. Band II 1081-1084 (Thieme, 1964)
30. Kepp, R., Koester, H.: Chemotherapie bei bösartigen Erkrankungen des weiblichen Genitale. *Med. Klin.* 60 (1965), 201-205.
31. Kepp, R., Koester, H.: Die Anwendung von Zytostatika in der gynäkologischen Tumorthherapie. *Med. Mschr.* 16 (1962), 588-592.
32. Kepp, R.: Klinik des Ovarialkarzinoms. *Arch. Gyn.* 207 (1969), 272-281.
33. Kirchhoff, H.: Diagnostik und Behandlung des Ovarialkarzinoms. *Med. Klin.* 61 (1966), 945-949.
34. Kostanecki, W., u.a.: Die Haarmelanogenese bei der Endoxan-Alopezie und deren Beeinflussung durch Kortikosteroide. *Arch. klin. exp. Derm.* 226 (1966), 13-20.
35. Kottmeier, H.L.: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis, *J. int. Fed. Gynec. Obstet.* 3 (1965), 209-210.
36. Kottmeier, H.L.: Radiotherapy in the treatment of ovarian carcinoma. *Clin. Obstet. Gynec.* 4 (1961) 865-874.
37. Kottmeier, F., Käsmeyer, H.: Stoßtherapie maligner Tumoren mit Cyclophosphamid. III. Conferentia Hungaria pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia 1964, 247-258.
38. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl. (1967), 203.
39. Lemke, J., u.a.: Klinische Erfahrungen mit dem Zytostatikum Endoxan bei gynäkologischen Karzinomen. *Landarzt* 35 (1959), 724-728.
40. Liss, E., Palme, G.: Unterschiede im Wirkungsmechanismus verschiedener alkylierender Zytostatika. *Krebsforschung und Krebsbekämpfung*, Band VI. (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien) 1967, 145-150.
41. Maass, H.: Zur Problematik der ürophyllaktischen Zytostatikaapplikation. *Geburts. u. Frauenheilk.* 28 (1967), 399.
42. Maltez, C.A.: Masthopatias benignas. *An. bras. ginec.* vol. 58 (1964), 153-188
43. Mariéthod, P., Stamm, O.: Vergleich des Verlaufs von undifferenzierten Ovarialkarzinomen mit und ohne Chemotherapie. *Gynaecologia (Basel)* 165 (1968), 96-100.

44. Martini, E., Scheef, W., Knecht, E.: Verträglichkeit und Wirkung sehr hoch dosierter androster-Steroide in der Tumorthherapie. Med.Welt 18 (1967), 1575-1578.
45. v. Massenbach, A.: Karzinom-Nachbehandlung in der Praxis. Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 63-67.
46. Müller, J. E.: Beiträge zur medizinisch-therapeutischen Verwendung der künstlichen Radioaktivität. Strahlentherapie 85 (1951), 87-125.
47. Nagel, R., Baumgartel, H.: Zur Behandlung der lebensbedrohlichen Blasenblutung unter zytostatischer Therapie. Urologe 7 (1968), 94-95.
48. Nakayama, M., Schuster, J., Schoeyerer, W.: Klinische und tierexperimentelle Erfahrungen mit der androster-Stoßtherapie. Dtsch. Med. Wschr. 42 (1967), 1915-1919.
49. di Paola, G., di Paola, G., & Salinas, G.: Ascites in primary carcinoma of the ovary. Journal of the international Federation of gynecology and obstetrics (Napoli) 3 (1965), 245-256.
50. Pfeleiderer, A. jr., Kiyon, S.: Die Behandlung des Ovarial-Karzinoms in der Univ.-Frauenklinik Tübingen seit 1957 und ihre Ergebnisse. Die Med. Welt 18 (1967), 3095-3102.
51. Ravina, A., Ravina, J. E.: Über die Behandlung einiger Fälle fortgeschrittenen Ovarial-Karzinoms mit chemotherapeutischen Mitteln. Presse Méd. 71 (1963), 554-556.
52. da Rugs, D., u.a.: Die Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynaecol. 163 (1967), 247-298.
53. Kunge, H.: Les cancers primitifs de l'ovaire. Berichte über die gesamte gynäkologie u. Geburtshilfe sowie deren Grenzgebiete. Band 84 (1964), 35-36.
54. Schmermund, H. J., u.a.: Geschwülste der weiblichen Genitalorgane 1. c. 1., 449.
55. Spechter, H. J.: Klinische Erfahrungen mit der Chemotherapie bei malignen gynäkologischen Tumoren. Med. et Hyg. 19 (1961), 436.
56. Spechter, H. J.: Wandlungen in der Therapie des ausge dehnten Ovarialkarzinoms. Med. Welt 14 (1963), 893-898.
57. Spechter, H. J., u.a.: Folgen am harnableitenden und harnbereitenden System während Cyclophosphamid-Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965), 1458-1465.
58. Spechter, H. J.: Zytostatische Behandlung primär inoperabler gynäkologischer Tumoren mit dem Ziel der späteren Tumorentfernung. Münchn. Med. Wschr. 107 (1965) 1263-1266.
59. Spechter, H. J.: Neue Wege in der Therapie des ausge dehnten Ovarialkarzinoms. Gynaecologia 163 (1967), 303-316.
60. Strüms, L., Montessori, G.: Der Einfluss einiger Zytostatika auf die Blutgerinnung bei Patienten mit bösartigen Neubildungen des Genitalapparates. Haematologica 46 (1961), 683-696.

61. Waelsch, J.H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag C.G.Schmidt : "Derzeitiger Stand und Wirkungsmechanismen der Zytostatikabehandlung". Krebsforschung und Krebsbekämpfung VI, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1967), 339-340.
62. Wilmanns, H.: Chemotherapie maligner Tumoren. Klinische Erfahrungen. Boll.Soc.Med.Chir.Cremona 16 (1962), 645-668.
63. Witt, H.J.: Klinik und Histologie hormonal aktiver Ovarialtumoren. Med.Welt 13 (1962), 1299-1304.
64. Wohlenberg, H., Schultz, R., Fölsch, E.: Zur Frage der scheinbaren Resistenz gegenüber zytostatischen Substanzen. Therapiewoche 17 (1967), 1981-1983.

Zusammenfassung

In der Zeit vom 1.7.1964 - 31.12.1968 waren 76 Patientinnen wegen eines primären, histologisch gesicherten Ovarial-Carcinoms in klinischer Behandlung in der Universitäts-Frauenklinik in Marburg. Zur Beurteilung wurde die Stadieneinteilung der FIGO von 1964 zugrunde gelegt. Die Untersuchungen umfaßten Alter, Geburten- und Fehlgeburtenzahl sowie anamnestische und klinische Angaben über Krankheitssymptome, frühere gynäkologische Eingriffe, Zeitpunkt der Menopause und andere bestehende Erkrankungen. In 60,5% bestätigte sich ein primär geäußelter Verdacht eines möglichen Ovarial-Carcinoms. Histologisch lagen meist papilläre und Adeno-Carcinome vor.- Bei dem Gesamtkollektiv von 76 Fällen konnte in 46 Fällen eine Totaloperation (Exstirpation des Uterus mit beiden Adnexen) vorgenommen werden. In 6 dieser Fälle verzichtete man auf eine anschließende Chemotherapie. In 30 weiteren Fällen mußte man sich mit einer Laparotomie explorativa begnügen; von diesen erhielten 27 Fälle Zytostatika. Insgesamt wurden 67 der 76 Frauen zytostatisch behandelt, davon 40 Frauen kombiniert mit Operation und Chemotherapie. Röntgenologische Bestrahlungen wurden in Ausnahmen durchgeführt, nicht aber bei den vorliegenden Fällen. Als Zytostatikum kam Cyclophosphamid (Endoxan) zur Anwendung. Erhöhte Komplikationsziffern der kombiniert gegenüber den ausschließlich mit Endoxan behandelten Frauen wurden nicht beobachtet. Erwartungsgemäß fand sich dagegen ein großer Unterschied im Krankheitsverlauf dieser beiden Gruppen. Keine der inoperablen Frauen, dagegen 23 der 40 operierten Frauen konnte ohne einen pathologischen Tastbefund entlassen werden. Beinahe jede dritte der inoperablen Patientinnen, dagegen nur jede achte der operierten Frauen starben noch in der Klinik. Auch wurden in der Gruppe der operierten Frauen im Vergleich zu den inoperablen Fällen höhere Überlebenszeiten erreicht.- Den Frauen wurden täglich 200mg Endoxan intravenös bis zu einer angestrebten Gesamtdosis von 18g unter ständigen Leukozytenkontrollen appliziert. Letztere wurden zur Vermeidung zu starker Senkung vorgenommen; eine starke Leukozytende-

pression galt dabei jedoch nicht als Wirkungsindikator des Endoxans. Bei nur geringer Senkung wurde die tägliche Dosis Endoxan nicht erhöht. Eine intravenöse Gesamtdosis von 18g Endoxan wurde hier aus der Vorstellung heraus angestrebt, eine günstigere Beeinflussung auf den Tumor zu erreichen. Dabei zeigte es sich, wer höhere Gesamtdosen Endoxan intravenös erhielt - unabhängig von der Operabilität des Tumors -, der konnte mit einem günstigeren Entlassungsbefund rechnen. Auch die Überlebenszeiten scheinen sich unter dieser Behandlung zu verlängern. Eine Stoßtherapie wurde nur vereinzelt und versuchsweise unternommen. Die Verträglichkeit von Endoxan war abgesehen von den bekannten Nebenwirkungen als gut zu bezeichnen. Eine objektive Besserung konnte bei 29 zytostatisch behandelten Patientinnen (43,3%) festgestellt werden. Die 5-Jahresüberlebenszeit betrug 25%. Da für das Gesamtkollektiv mindestens 2 Jahre als Beobachtungszeit verstrichen sind und innerhalb dieses Zeitabschnittes die meisten der Frauen ad exitum gekommen waren, wurde die 2-Jahresüberlebensrate genauer untersucht. Nach Abschluß der initialen intravenösen Endoxan-Gabe wurde die Therapie oral mit Tagesgesamtdosen von 150-200 mg Endoxan fortgeführt und zwar mindestens über einen Zeitraum von 2 Jahren, da das Auftreten von Recidiven (bei 23 der 76 Frauen) lediglich in diesem Zeitabschnitt beobachtet wurde. - Zusätzlich zum Endoxan erhielten die Patientinnen Kortikosteroide (Decortin und Decortin H 15-30mg/die) oder Hormone (Testoviron-Depot 250mg/alle 3 wochen) oder beides kombiniert. Mit dieser Zusatztherapie wurde der Versuch unternommen, eine frühzeitige Leukozytendepression abzuschwächen und eine mögliche Unterbrechung der Endoxan-Behandlung durch ein zu tiefes Absinken der Leukozyten zu verhindern. In welchen Mechanismus die Kortikosteroide dabei letztlich eingreifen und welche Einflüsse sie hervorrufen, müssen spätere Untersuchungen zeigen. Wenn auch einiges für diese Zusatztherapie spricht (höhere Gesamtdosen Endoxan in gleicher Zeit, längere Überlebenszeiten), so konnte bei der geringen Fallzahl und den unterschiedlichen Gruppierungen keine statistische Absicherung erfolgen.

Entlassungsbefunde wie auch Überlebenszeiten fielen abhängig vom histologischen Typ des Ovarial-Carcinoms unterschiedlich aus. Ausgesprochen schlecht waren diese beim Vorliegen eines undifferenzierten oder soliden Carcinoms, prognostisch günstiger sah es bei Adeno- und papillären Carcinomen aus.

Von 76 Fällen mit einem Ovarial-Carcinom erhielten 8 Frauen stationär kein Endoxan, eine Frau zum Endoxan zusätzlich Radiogold. Bei 6 dieser Frauen konnte eine Totaloperation vorgenommen werden. Nach maximal 31-monatiger Überlebenszeit waren alle dieser Gruppe angehörenden Frauen verstorben. Eine Gegenüberstellung der mit Endoxan intravenös behandelten Frauen konnte wegen der geringen Fallzahl und der Uneinheitlichkeit in der Behandlung keine Rückschlüsse erlauben.

Es läßt sich abschließend sagen :

1. Eine Behandlung mit Endoxan erscheint sinnvoll und unentbehrlich begründet durch eindeutige Lebensverlängerungen, objektive Besserungen und Linderung des Krankheitsbildes sowie Verkürzungen des präfinalen Zustandes.
2. wer höhere Gesamtdosen Endoxan intravenös erhielt, der konnte - unabhängig von der Operabilität des Tumors - mit günstigerem Entlassungsbefund und einer längeren Überlebenszeit rechnen; bei gleichzeitig durchgeführter Operation wurde die Behandlung noch erfolgreicher.
3. wer 2 Jahre überlebt, der kann noch wesentlich längere Überlebenszeiten erreichen; die Gefahr eines Recidivs wird stark eingeschränkt.
4. Mit Auftreten eines Recidivs wird die Prognose wesentlich ungünstiger.
5. Je anaplastischer ein Tumor, desto schlechter die Prognose.
6. Bei gleichzeitig erfolgter Zusatztherapie (hier Kortikosteroide und Hormone) scheinen Entlassungsbefunde und Überlebenszeiten sich noch günstiger beeinflussen zu lassen; unter der Behandlung mit Kortikosteroiden lassen sich in gleichem Zeitraum höhere Gesamtdosen Endoxan intravenös verabreichen.

Lebenslauf

Am 21. August 1943 wurde ich in Königsberg/Ostpr. geboren. Mein Vater Burkhard von Nestorff, Kapitänleutnant z.S., starb Weihnachten 1943 beim Untergang der "Scharnhorst". Meine Mutter Ingrid von Nestorff, geborene Asmussen wurde Ende 1944 mit mir von dem Familiengut "Otten" bei Zinten/Ostpr. evakuiert. Wir kehrten in ihre Heimatstadt 22 Elmshorn, Kaltenweide 62 zurück, wo wir heute noch leben.- 1950-1954 Volksschule, anschliessend neun Jahre Besuch des Gymnasiums "Bismarckschule" in Elmshorn; am 11. Februar 1963 Abitur. Danach folgte eine vom 1.4.1963-31.3.1965 zweijährige Dienstzeit im Sanitätswesen der Bundeswehr innerhalb der Luftwaffe mit abschliessender Entlassung als Leutnant der Reserve.

Ab Sommersemester 1965 begann mein Hochschulstudium an der Universität Kiel zunächst im Fachbereich Naturwissenschaft, ab Sommersemester 1966 im Fachbereich Humanmedizin bei gleichzeitiger Anerkennung der bisherigen zwei Semester auf dieses Studium. Am 28.10.1966 bestand ich das Vorphysikum, am 8.4.1968 das Physikum jeweils mit der Gesamtnote "gut". Danach folgten je ein Semester an den Universitäten in Wien und Innsbruck. Die letzten vier klinischen Semester studierte ich dann an der Universität in Marburg/Lahn, an der ich am 28.7.1971 das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote "sehr gut" bestand.- Im September 1971 verheiratete ich mich.

Am 1.10.1971 begann meine Medizinal-Assistentenzeit zunächst vier Monate auf einer chirurgischen, anschliessend je vier Monate auf einer kardiologischen und gastroenterologischen Abteilung am Allgemeinen Krankenhaus in Celle, wo ich zur Zeit als Stations-Arzt auf einer gastroenterologischen Frauenstation auch noch tätig bin. Meine Approbation zum Assistenz-Arzt erhielt ich mit Wirkung vom 1.10.1972.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Kiel : Bargmann, von Kügelgen, Leonhardt, Lindner,
Lullies, Trincker, Monjé, Netter, Ohlenbusch

in Wien : Fellingner, Deutsch, Fuchsig, Husslein, Artner,

Gitsch, Hraby, Tappeiner

in Innsbruck : Braunsteiner, Halhuber, Kirchmair,
Propst, Schinzel, Berger, Ganner

in Marburg/Lahn : Martini, Dölle, Strohmeyer, Voss,
Kaffarnik, Hamelmann, Exner, Hort, Buchholz,
Pots, Daume, Linneweh, Koransky, Siegert,
Straub, Berendes, Beckmann, Ganz, Schleyer,
Friederich, Kohen.

Celle, den 16. Dezember 1972

Cord von Kestorff

